

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的 DPP-4 阻害薬  
[2 型糖尿病治療薬]  
ビルダグリプチン錠

**エファ錠<sup>®</sup> 50mg**  
**Equa<sup>®</sup> Tablets 50mg**

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 （注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中ビルダグリプチン 50mg を含有
一般名	和名：ビルダグリプチン 洋名：Vildagliptin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年1月20日 薬価基準収載年月日：2010年4月16日 販売開始年月日：2010年4月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社 販売：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.drs-net.novartis.co.jp/">https://www.drs-net.novartis.co.jp/</a> 住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL：0120-034-389 受付時間：9:00～17:30（土日・祝日・その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けサイト <a href="https://sumitomo-pharma.jp">https://sumitomo-pharma.jp</a>

本IFは2024年9月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987116530214

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	5
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	5
I-2 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	5
I-3 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	5
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	1	IV-11 別途提供される資料類	5
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	IV-12 その他	5
(1) 承認条件	1	V. 治療に関する項目	6
(2) 流通・使用上の制限事項	1	V-1 効能又は効果	6
I-6 RMPの概要	1	V-2 効能又は効果に関連する注意	6
II. 名称に関する項目	2	V-3 用法及び用量	6
II-1 販売名	2	(1) 用法及び用量の解説	6
(1) 和名	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	6
(2) 洋名	2	V-4 用法及び用量に関連する注意	6
(3) 名称の由来	2	V-5 臨床成績	7
II-2 一般名	2	(1) 臨床データパッケージ	7
(1) 和名(命名法)	2	(2) 臨床薬理試験	8
(2) 洋名(命名法)	2	(3) 用量反応探索試験	8
(3) ステム(system)	2	(4) 検証的試験	9
II-3 構造式又は示性式	2	1) 有効性検証試験	9
II-4 分子式及び分子量	2	2) 安全性試験	14
II-5 化学名(命名法)又は本質	2	(5) 患者・病態別試験	16
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(6) 治療的使用	17
III. 有効成分に関する項目	3	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	17
III-1 物理化学的性質	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	21
(1) 外観・性状	3	(7) その他	21
(2) 溶解性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	22
(3) 吸湿性	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI-2 薬理作用	22
(5) 酸塩基解離定数	3	(1) 作用部位・作用機序	22
(6) 分配係数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(7) その他の主な示性値	3	(3) 作用発現時間・持続時間	29
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII. 薬物動態に関する項目	30
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	3	VII-1 血中濃度の推移	30
IV. 製剤に関する項目	4	(1) 治療上有効な血中濃度	30
IV-1 剤形	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	30
(1) 剤形の区別	4	(3) 中毒域	31
(2) 製剤の外観及び性状	4	(4) 食事・併用薬の影響	31
(3) 識別コード	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	32
(4) 製剤の物性	4	(1) 解析方法	32
(5) その他	4	(2) 吸収速度定数	32
IV-2 製剤の組成	4	(3) 消失速度定数	32
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	4	(4) クリアランス	32
(2) 電解質等の濃度	4	(5) 分布容積	32
(3) 熱量	4	(6) その他	32
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	4	VII-3 母集団(ポピュレーション)解析	32
IV-4 力価	4	(1) 解析方法	32
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	4	(2) パラメータ変動要因	32
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	4	VII-4 吸収	32
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	5		
IV-8 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
IV-9 溶出性	5		
IV-10 容器・包装	5		

VII-5	分布	33
(1)	血液-脳関門通過性	33
(2)	血液-胎盤関門通過性	33
(3)	乳汁への移行性	33
(4)	髄液への移行性	33
(5)	その他の組織への移行性	34
(6)	血漿蛋白結合率	34
VII-6	代謝	35
(1)	代謝部位及び代謝経路	35
(2)	代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	35
(3)	初回通過効果の有無及びその割合	35
(4)	代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	36
VII-7	排泄	36
VII-8	トランスポーターに関する情報	36
VII-9	透析等による除去率	37
VII-10	特定の背景を有する患者	37
VII-11	その他	39
<b>VIII</b>	<b>安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	<b>40</b>
VIII-1	警告内容とその理由	40
VIII-2	禁忌内容とその理由	40
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	40
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	40
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	41
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	42
(1)	合併症・既往歴等のある患者	42
(2)	腎機能障害患者	42
(3)	肝機能障害患者	43
(4)	生殖能を有する者	43
(5)	妊婦	43
(6)	授乳婦	43
(7)	小児等	43
(8)	高齢者	44
VIII-7	相互作用	44
(1)	併用禁忌とその理由	44
(2)	併用注意とその理由	45
VIII-8	副作用	46
(1)	重大な副作用と初期症状	46
(2)	その他の副作用	48
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	51
VIII-10	過量投与	51
VIII-11	適用上の注意	51
VIII-12	その他の注意	51
(1)	臨床使用に基づく情報	51
(2)	非臨床試験に基づく情報	51
<b>IX</b>	<b>非臨床試験に関する項目</b>	<b>53</b>
IX-1	薬理試験	53
(1)	薬効薬理試験	53
(2)	安全性薬理試験	53
(3)	その他の薬理試験	54
IX-2	毒性試験	54
(1)	単回投与毒性試験	54
(2)	反復投与毒性試験	54
(3)	遺伝毒性試験	55
(4)	がん原性試験	55
(5)	生殖発生毒性試験	56
(6)	局所刺激性試験	56

(7)その他の特殊毒性	56
-------------	----

<b>X</b>	<b>管理的事項に関する項目</b>	<b>58</b>
X-1	規制区分	58
X-2	有効期間	58
X-3	包装状態での貯法	58
X-4	取扱い上の注意	58
X-5	患者向け資材	58
X-6	同一成分・同効薬	58
X-7	国際誕生年月日	58
X-8	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	58
X-9	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
X-10	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
X-11	再審査期間	58
X-12	投薬期間制限に関する情報	58
X-13	各種コード	58
X-14	保険給付上の注意	58

<b>XI</b>	<b>文献</b>	<b>59</b>
XI-1	引用文献	59
XI-2	その他の参考文献	60

<b>XII</b>	<b>参考資料</b>	<b>61</b>
XII-1	主な外国での発売状況	61
XII-2	海外における臨床支援情報	63

<b>XIII</b>	<b>備考</b>	<b>65</b>
XIII-1	調剤・服薬支援に際して臨床的判断を行うにあたっての参考情報	65
(1)	粉碎	65
(2)	崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	65
XIII-2	その他の関連資料	65

## 略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-th</sub>	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to last measurable time point)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (時間 0～測定可能な最終時点)
AUC <sub>0-inf</sub>	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～無限大)
AUE	area under the effect-time curve	薬力学的指標の時間曲線下面積
C <sub>cr</sub>	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CL <sub>R</sub>	renal clearance	腎クリアランス
C <sub>max</sub>	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DPP-4	dipeptidyl peptidase-IV	ジペプチジルペプチダーゼ-4
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
K <sub>i</sub>	inhibition constant	阻害定数
LOCF	last observation carried forward	-
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	-
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PT	preferred term	基本語
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	消失半減期
t <sub>max</sub>	time taken to reach maximum drug concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
α-GI	α-glucosidase inhibitor	α グルコシダーゼ阻害薬

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

エクア錠(一般名：ビルダグリプチン)は、インクレチン〔消化管ホルモン；グルカゴン様ペプチド-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)など〕の分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)を選択的、かつ可逆的に阻害することにより血糖降下作用を示す DPP-4 阻害薬で、2 型糖尿病治療薬である。

2 型糖尿病の治療は、各種経口血糖降下薬の登場に伴い大きな進歩を遂げたが、不十分な血糖コントロール、低血糖・体重増加などの副作用、膵島機能の低下など、今なお未解決の課題も多く残されている。

インクレチンは、血糖依存性のインスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用を有し、GLP-1 は非臨床試験において膵β細胞量増加作用も確認されている。そのため、インクレチン作用を高める DPP-4 阻害薬は、従来治療の問題点を解決する可能性が期待されている。エクア錠の有効成分であるビルダグリプチンは、1998 年にスイスのノバルティスファーマ社で発見され、その後行われた効力を裏付ける非臨床試験では、糖尿病モデル動物で明確な血糖降下作用が認められた。海外においては、2000 年から臨床開発を開始し、有効性と安全性が確認され、EU、韓国、シンガポールなどで承認されている。

国内においては、2001 年から臨床開発を開始し、11 の臨床試験において有効性・安全性が確認されたため、2008 年 4 月に承認申請を行い、2010 年 1 月に「食事療法、運動療法のみ、あるいは食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用し十分な効果が得られない場合に限る 2 型糖尿病」を効能又は効果としてエクア錠 50mg が製造販売承認された。

その後、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（厚生労働省医薬食品局 2010）に従い国内で実施した長期投与試験において、2 型糖尿病患者に既存の経口血糖降下薬とエクア錠を併用投与した場合の安全性及び有効性が確認されたことから、2013 年 2 月に効能又は効果を「2 型糖尿病」とし、エクア錠 50 mg の効能追加が承認された。なお、2020 年 9 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない」との再審査結果が公示された。

## I-2. 製品の治療学的特性

1. DPP-4 を選択的に阻害し、GLP-1 の濃度を高め、血糖降下作用を発揮する。（「VI-2. 薬理作用」の項参照）。
2. 薬物療法を必要とする 2 型糖尿病患者に対し、単独療法、及び経口血糖降下薬等との併用療法で安定かつ優れた血糖コントロール改善効果を示す（「V-5. 臨床成績」の項参照）。
3. 単独及び併用療法ともに長期投与において安定した血糖コントロールが期待でき、忍容性も良好である（「V-5. 臨床成績」の項参照）。

## I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## I-6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### II-1. 販売名

(1) 和名

エクア®錠 50mg

(2) 洋名

Equa® Tablets 50mg

(3) 名称の由来

“等しい、平等”を意味する“Equal、Equality”、“質”を意味する“Quality”が語源で、インスリンとグルカゴン及びα細胞とβ細胞の作用と質をバランスよく保つという意味がある。

### II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ビルダグリプチン (JAN)

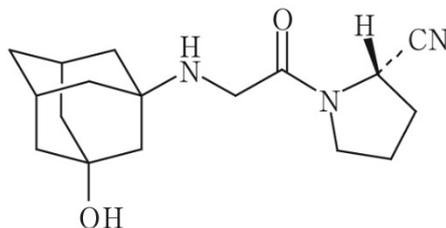
(2) 洋名 (命名法)

Vildagliptin (JAN、γ-INN)

(3) ステム (s t e m)

dipeptidyl aminopeptidase-IV inhibitors : -gliptin

### II-3. 構造式又は示性式



### II-4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{17}H_{25}N_3O_2$   
分子量 : 303.40

### II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2*S*)-1-[[[3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl)amino]acetyl]-pyrrolidine-2-carbonitrile

### II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (開発コード) : LAF237

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状 白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。

(2) 溶解性 水及びエタノール（99.5）に溶けやすい。

ビルダグリプチンの各種溶媒に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性 (日局の表現)
水	>100	溶けやすい
エタノール (99.5)	>10	溶けやすい

(3) 吸湿性 吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、  
沸点、凝固点 融点：約 150℃

(5) 酸塩基解離定数 pKa = 7.6

(6) 分配係数 1.255 [1-オクタノール/水]

(7) その他の主な示性値 比旋光度  $[\alpha]_{589}^{20}$  : - 100.4° (水溶液)

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

ビルダグリプチンの各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	25℃/ 60%RH	アルミミネト袋	36ヵ月	規格内であった
加速試験	40℃/ 75%RH	アルミミネト袋	6ヵ月	規格内であった
苛酷試験	50℃/<30%RH 50℃/ 75%RH 60℃/<30%RH 60℃/ 75%RH	無包装	1ヵ月	規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120万lux・h、 ≥200 W・h/m <sup>2</sup>	規格内であった

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量など

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：  
赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法又は ATR 法）

定量法：  
液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

剤形の区別：錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

規格	1錠中ビルダグリプチン50mg		
性状	白色～微黄白色の片面割線入りの素錠		
外形			
大きさ（約）	直径：8.0mm 厚さ：3.6mm 質量：0.20g		

(3) 識別コード

NVR FB

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分の含量：  
1錠中にビルダグリプチン 50mg を含有する。

添加剤：  
セルロース、乳糖、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

鏡像異性体、加水分解物、環化生成物などの類縁物質が混入する可能性がある。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

エクア錠 50mg の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態*	保存期間又は 照射量	結果
長期保存試験	25℃ /60%RH	PTP + アルミ ピロー又はポリ エチレン瓶	36 ヶ月	規格内であった
加速試験	40℃ /75%RH	PTP + アルミ ピロー又はポリ エチレン瓶	6 ヶ月	規格内であった
苛酷試験	50℃	PTP + アルミ ピロー又はポリ エチレン瓶	3 ヶ月	規格内であった
光安定性試験	キセノン ランプ	無包装	120万lux・h、 ≥ 200 W・h/m <sup>2</sup>	規格内であった

測定項目：外観、類縁物質、溶出性、水分、含量など

\*ポリエチレン瓶：シリカゲル1g 入り

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	「X III-2. その他の関連資料」参照。
IV-9. 溶出性	日局溶出試験法 (パドル法) 試験液 : 0.01mol/L 塩酸試液 1000mL 回転数 : 50 回転/分
IV-10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	エクア錠 50mg :    100錠 [10錠 (PTP) ×10] 420錠 [14錠 (PTP) ×30] 500錠 [10錠 (PTP) ×50] 500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] 1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP 包装 : ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム箔 内袋      : アルミラミネート 瓶包装   : ポリエチレン瓶 (アルミラミネートフィルムで瓶口をシールしている)
IV-11. 別途提供される資料類	該当資料なし
IV-12. その他	該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果 2 型糖尿病

##### (解説)

国内外の臨床試験において、食事療法、運動療法のみでは十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者、並びに食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者に対し、HbA1c、空腹時血糖及び食後血糖 2 時間値を指標とした血糖降下作用において優れた有効性が認められた。また、単剤療法及びスルホニルウレア剤との併用療法のいずれにおいても、52 週間の長期投与で良好な血糖コントロールが維持され、安全性に問題は認められなかった。

その後、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 22 年 7 月 9 日付薬食審査発 0709 第 1 号)に基づき、既に併用の効能効果を取得しているスルホニルウレア剤以外の既存の経口血糖降下薬であるビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤との長期併用投与試験を行い、これらの薬剤との併用療法の安全性及び有効性が確認され、本剤の効能効果は「2 型糖尿病」のみの記載となった。

なお、製造販売後臨床試験を実施し、インスリンとの併用療法の安全性及び有効性も確認されている。

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

##### (解説)

2 型糖尿病の基本治療は食事療法、運動療法であることから記載した。

### V-3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。

#### (2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

本剤の国内臨床試験の結果から、優れた有効性と安全性が確認された 50mg 1 日 2 回(朝、夕)投与を通常用法及び用量とした。また、患者の状態に応じて用量調整が可能となるよう、50 mg 1 日 1 回(朝)投与を設定した。

### V-4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、50mg を 1 日 1 回朝に投与するなど、慎重に投与すること。[9. 2. 1、16. 6. 1 参照]

##### (解説)

海外において中等度又は重度の腎機能障害患者に対する本剤 50mg 1 日 1 回投与での臨床試験を行った結果、当該患者に対して本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者における本剤投与量として 50mg 1 日 1 回が推奨されている。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料、○参考資料

試験番号	対象 (例数)	概要	資料区分
1101 (国内) <sup>1)</sup>	健康成人 (40例)	薬物動態、安全性、単回経口投与	◎
1102 (国内) <sup>2)</sup>	健康成人 (9例)	薬物動態、薬力学的効果、安全性、反復経口投与	◎
1103 (国内) <sup>46)</sup>	2型糖尿病患者 (28例) <sup>a</sup>	ボグリボースとの併用投与における薬物動態、薬力学、安全性	◎
1202 (国内) <sup>3)</sup>	2型糖尿病患者 (291例) <sup>a</sup>	用量設定、プラセボ対照二重盲検比較、12週間反復経口投与	◎
1203 (国内) <sup>4)</sup>	2型糖尿病患者 (62例) <sup>a</sup>	薬力学的効果、プラセボ対照二重盲検比較、7日間反復経口投与	◎
1301 (国内) <sup>5)</sup>	2型糖尿病患者 (380例) <sup>a</sup>	実薬対照二重盲検比較、12週間反復経口投与	◎
1302 (国内) <sup>6)</sup>	2型糖尿病患者 (202例) <sup>b</sup>	スルホニルウレア剤併用プラセボ対照二重盲検比較、12週間反復経口投与	◎
1303 (国内) <sup>7)</sup>	2型糖尿病患者 (239例) <sup>a</sup>	用量設定、プラセボ対照二重盲検比較、12週間反復経口投与	◎
1304 (国内) <sup>8)</sup>	2型糖尿病患者 (157例) <sup>a,b</sup>	単独及び併用療法長期投与、52週間反復経口投与	◎
1308 (国内) <sup>47)</sup>	2型糖尿病患者 (245例) <sup>g</sup>	併用療法長期投与、52週間反復経口投与	◎
2101 (海外) <sup>9)</sup>	健康成人 (4例)	薬物動態、単回経口投与	◎
2103 (海外) <sup>31)</sup>	2型糖尿病患者 (17例)	グリプリドとの併用投与における薬物動態、安全性	○
2104 (海外) <sup>32)</sup>	2型糖尿病患者 (17例) <sup>h</sup>	メトホルミンとの併用投与における薬物動態、安全性	○
2115 (海外) <sup>48)</sup>	腎機能障害患者及び健康成人 (96例)	腎機能障害患者における薬物動態、14日間反復経口投与	○
2201 (海外) <sup>10)</sup>	2型糖尿病患者 <sup>c</sup> (63例)	薬力学的効果、4週間反復経口投与	◎
2207 (海外) <sup>31)</sup>	2型糖尿病患者 (15例)	ピオグリタゾンとの併用投与における薬物動態、安全性	○
2325 (海外) <sup>11)</sup>	健康成人 (13例)	薬物動態、単回経口投与又は静脈内投与	◎
2331 (海外) <sup>27)</sup>	健康成人 (22例)	ラミプリルとの併用投与における薬物動態、安全性	○
2332 (海外) <sup>30)</sup>	健康成人 (20例)	ジゴキシンの併用投与における薬物動態、安全性	○
2333 (海外) <sup>29)</sup>	健康成人 (16例)	ワルファリンとの併用投与における薬物動態、安全性	○
2334 (海外) <sup>28)</sup>	健康成人 (24例)	シンバスタチンとの併用投与における薬物動態、安全性	○
2336 (海外) <sup>12)</sup>	慢性肝機能障害患者及び健康成人 (22例)	慢性肝機能障害患者における薬物動態、単回経口投与	◎
2337 (海外) <sup>13)</sup>	腎機能障害患者及び健康成人 (48例)	腎機能障害患者における薬物動態、単回経口投与	◎
2344 (海外) <sup>14)</sup>	2型糖尿病患者 (41例) <sup>d</sup>	最大インスリン分泌能に対する効果、12週間反復経口投与、2週間休薬	◎
2346 (海外) <sup>15)</sup>	2型糖尿病患者 (18例) <sup>e</sup>	夜間の糖産生に対する影響、単回経口投与	◎
2352 (海外) <sup>16)</sup>	2型糖尿病患者 (18例) <sup>f</sup>	インスリン感受性に対する作用、6週間反復経口投与	◎
2353 (海外) <sup>17)</sup>	健康成人 (24例)	食事の影響、単回経口投与	◎
2366 (海外) <sup>27)</sup>	健康成人 (34例)	バルサルタンとの併用投与における薬物動態、安全性	○
2367 (海外) <sup>27)</sup>	健康成人 (21例)	アムロジピンの併用投与における薬物動態、安全性	○
2368 (海外) <sup>18)</sup>	高齢者及び非高齢者 (40例)	高齢者及び非高齢者における薬物動態、単回経口投与	◎
23137E1 (海外) <sup>50)</sup>	腎機能障害合併2型糖尿病患者 (377例) <sup>i</sup>	腎機能障害患者におけるプラセボ対照二重盲検試験、52週間反復経口投与	○

- a 食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者
- b 食事療法・運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者
- c 経口血糖降下薬を服薬していない2型糖尿病患者
- d 食事療法と運動療法で血糖コントロールが得られている患者、又はメトホルミンの投与で血糖コントロールが得られている患者
- e 食事療法及び運動療法で血糖コントロールが得られている患者、又は一定量のメトホルミン及び(又は)スルホニルウレア剤の投与で3ヵ月以上血糖がコントロールされている患者
- f 過去にインスリン投与を受けていない患者
- g 食事療法・運動療法に加えメトホルミン、チアゾリジン剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤( $\alpha$ -GI)又は速効型インスリン分泌促進剤(グリニド)の単独療法では血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者
- h メトホルミン投与で血糖コントロールが安定している2型糖尿病患者
- i 未治療、又は糖尿病治療薬で血糖コントロールが十分に得られていない中等度又は重度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回投与試験 (1101 試験) <sup>1)</sup>

健康成人男子 40 例を対象に、ビルダグリプチン 25、50、100、200、400mg、又はプラセボを単回経口投与し、ビルダグリプチンの安全性（有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン）、薬物動態及び薬力学的効果を検討した。被験者 40 例中 9 例（22.5%）に 13 件の有害事象が認められ、2 例以上に発現した有害事象は、血中トリグリセリド増加 5 例（12.5%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び便潜血陽性が各 2 例（5.0%）であった。ビルダグリプチン群では 30 例中 6 例（20.0%）に 9 件、プラセボ群では 10 例中 3 例（30.0%）に 4 件認められたが、両投与群の有害事象の発現率、重篤性、発現・消失時期、持続期間、程度に差は認められず、ビルダグリプチン群の有害事象の発現率は用量に依存しなかった。臨床検査の血液学的検査等の定量的項目及びバイタルサインの変動は、生理的変動の範囲内であり、尿検査等の定性的及び計数的項目の変動は、いずれも軽微であり臨床問題ないと考えられた。健康成人男子に対しビルダグリプチン 25～400mg を単回経口投与した時の安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

### 2) 反復投与試験 (1102 試験) <sup>2)</sup>

健康成人男子 9 例を対象に、ビルダグリプチン 100mg を 1 日 1 回又はプラセボを 10 日間反復経口投与し、ビルダグリプチンの安全性（有害事象、臨床検査、身体検査、心電図、バイタルサイン、便潜血検査）、薬物動態及び薬力学的効果を検討した。被験者 9 例中 3 例に 5 件の軽度の有害事象が発現したが、無処置で消失した。ビルダグリプチン群で便潜血陽性が 6 例中 3 例に 5 件発現したが、臨床的には問題ないと判断された。臨床検査では白血球数などで基準範囲からの逸脱が認められたが、有害事象と判断された便潜血陽性を除き、臨床的に問題ないと判断された。脈拍数（臥位）、収縮期血圧（立位）、脈拍数（立位）で投与後に変動が認められたが、臨床的に意味がある変動ではなく、心電図に異常所見は認められなかった。健康成人男子に対しビルダグリプチン 100mg を連続投与した時の安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

国内 1101 試験<sup>1)</sup> から DPP-4 阻害が長時間持続する 1 日 2 回投与が、ビルダグリプチンが最も効果的かつ安全に使用できる用法と考えられ、海外 2201 試験<sup>10)</sup> から用量の上限を 1 日 100mg と設定し、臨床推奨用法・用量の検討に用いる用法・用量は、10mg、25mg 及び 50mg の 1 日 2 回投与として国内用量設定試験を実施した。（「V-5(4)検証的試験」の項参照）

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

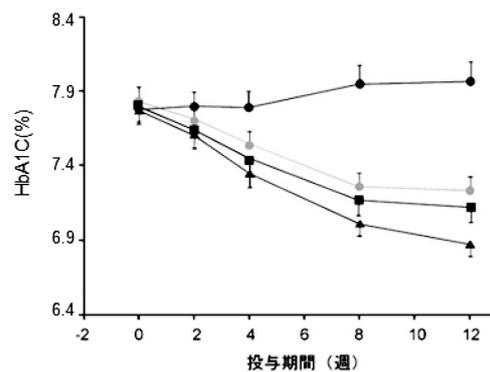
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 国内での用量設定試験 (1202 試験) <sup>3)</sup>

目的	2型糖尿病患者を対象としてビルダグリプチンの血糖に及ぼす効果、安全性を、プラセボを対照として評価し、用量反応性を確認する。																		
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験																		
対象	2型糖尿病患者291例																		
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・年齢20～75歳 ・HbA1c (NGSP値) 6.9～10.5% ・空腹時血糖270mg/dL未満																		
主な除外基準	・1型糖尿病、2次性糖尿病患者 ・心筋梗塞患者 ・NYHAのクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全を有する患者																		
試験方法	ビルダグリプチン10mg、25mg、50mg又はプラセボを1日2回12週間投与																		
主要評価項目	HbA1c (NGSP値) のベースラインからの変化量																		
解析方法	有効性の主解析対象集団は最大の解析対象集団 (FAS) とし、安全性の評価対象は安全性解析対象集団 (SAF) とした。 [主要評価項目] 主要評価では、HbA1cの最終評価時におけるベースライン値からの変化量に対して、説明変数として投与及び地域、共変量としてベースラインのHbA1c値を含む共分散分析 (ANCOVA) を用いて、ビルダグリプチンの各投与群のプラセボに対する有効性を、閉検定手順で評価した。その際、各投与群のベースライン値からの変化量の最小二乗平均、2群間の変化量の差分の最小二乗平均、差分の95%信頼区間、及びp値を算出した。検定に対する有意水準は両側5%とした。																		
結果	有効性	<p>HbA1c (NGSP値) はビルダグリプチン投与群ではベースラインから低下し、プラセボ投与群では0.28%増加した。 HbA1c (NGSP値) のベースラインから最終評価時の変化量の群間差[最小二乗平均 (標準誤差)]は、ビルダグリプチン10mg 1日2回群-0.82 (0.096) %、25mg 1日2回群 -0.95 (0.096) %、50mg 1日2回群-1.20 (0.094) %であり、変化量はいずれのビルダグリプチン群もプラセボ群に比べて有意に大きく (すべて<math>p&lt;0.001</math>、ANCOVA)、ビルダグリプチンの用量に依存して増加した。</p> <p><b>プラセボ対照二重盲検比較試験 (12週時) の結果</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">HbA1c (NGSP) (%)</th> </tr> <tr> <th>投与前からの 変化量</th> <th>プラセボとの差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>0.28</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ビルダグリプチン10mg 1日2回</td> <td>-0.53</td> <td>-0.82#</td> </tr> <tr> <td>ビルダグリプチン25mg 1日2回</td> <td>-0.67</td> <td>-0.95#</td> </tr> <tr> <td>ビルダグリプチン50mg 1日2回</td> <td>-0.92</td> <td>-1.20#</td> </tr> </tbody> </table> <p># : <math>p&lt;0.001</math> (閉手順により検定の多重性を調整)</p>		HbA1c (NGSP) (%)		投与前からの 変化量	プラセボとの差	プラセボ	0.28	—	ビルダグリプチン10mg 1日2回	-0.53	-0.82#	ビルダグリプチン25mg 1日2回	-0.67	-0.95#	ビルダグリプチン50mg 1日2回	-0.92	-1.20#
	HbA1c (NGSP) (%)																		
	投与前からの 変化量	プラセボとの差																	
プラセボ	0.28	—																	
ビルダグリプチン10mg 1日2回	-0.53	-0.82#																	
ビルダグリプチン25mg 1日2回	-0.67	-0.95#																	
ビルダグリプチン50mg 1日2回	-0.92	-1.20#																	

ビルダグリプチンを12週間投与したときの  
HbA1c (NGSP値) の推移



○ ビルダグリプチン 10mg 1日2回    ▲ ビルダグリプチン 50mg 1日2回  
 ■ ビルダグリプチン 25mg 1日2回    ● プラセボ  
 最小二乗平均 (標準誤差)

NGSP値 :  $NGSP値(\%) = 1.02 \times JDS値(\%) + 0.25$  より換算

安全性 副作用発現率 (発現例数) は、ビルダグリプチン10mg 1日2回群12.7% (9/71)、25mg 1日2回群12.5% (9/72)、50mg 1日2回群15.8% (12/76)、プラセボ群15.3% (11/72)であり、プラセボ群と比較し大きな違いはなかった。低血糖症の発現は、ビルダグリプチン10mg 1日2回群4.2% (3/71)、25mg 1日2回群0% (0/72)、50mg 1日2回群2.6% (2/76)、プラセボ群1.4% (1/72)であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして50mgを1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて50mgを1日1回朝に投与することができる。」である。

2) 2型糖尿病患者を対象とした国内二重盲検比較試験（1301試験）<sup>5)</sup>

目的	2型糖尿病患者を対象としてビルダグリプチンとボグリボースの血糖降下作用をHbA1c（NGSP値）の変化量を指標として検証する。																													
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照比較試験																													
対象	2型糖尿病患者380例																													
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・年齢20～75歳 ・HbA1c（NGSP値） 6.9～10.5% ・空腹時血糖270mg/dL未満																													
主な除外基準	・1型糖尿病、2次性糖尿病患者 ・心筋梗塞患者 ・NYHAのクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全を有する患者																													
試験方法	ビルダグリプチン50mg 1日2回、又はボグリボース0.2mg 1日3回を12週間投与																													
主要評価項目	HbA1c（NGSP値）のベースラインからの変化量																													
副次評価項目	空腹時血糖、食後血糖2時間値など																													
解析方法	有効性の主解析対象集団はFASとし、安全性の評価対象はSAFとした。 [主要評価項目] 最終評価時のHbA1cのベースラインからの変化量に対して、投与群及び地域を（医療機関を併合）を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。各投与群のHbA1cのベースラインからの変化量の最小二乗平均、標準誤差、及び投与群間の最小二乗平均の差（ビルダグリプチン群－ボグリボース群）を算出し、その両側95%信頼区間、及びp値を求めた。 [副次評価項目] 解析対象集団をFASに限定して、主要評価項目と同じANCOVAモデルを用いて解析した。																													
結果	有効性	最終評価時のHbA1c（NGSP値）のベースラインからの変化量[最小二乗平均（標準誤差）]は、ビルダグリプチン群-0.95（0.04）%、ボグリボース群-0.38（0.04）%であった。変化量の群間差[ビルダグリプチン群-ボグリボース群、最小二乗平均（標準誤差）]は、-0.57（0.06）%で、投与群間で有意差が認められ（p<0.001、ANCOVA）、ビルダグリプチン50mg1日2回投与のボグリボース0.2mg1日3回投与に対する優越性が確認された。  <b>実薬対照二重盲検比較試験（12週時）の結果</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">HbA1c（NGSP） （%）</th> <th colspan="2">空腹時血糖 （mg/dL）</th> <th colspan="2">食後血糖2時間値 （mg/dL）</th> </tr> <tr> <th></th> <th>投与前から の変化量</th> <th>ボグリボース との差</th> <th>投与前から の変化量</th> <th>ボグリボース との差</th> <th>投与前から の変化量</th> <th>ボグリボース との差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボグリボース</td> <td>-0.38</td> <td>-</td> <td>-7.81</td> <td>-</td> <td>-19.79</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ビルダグリプチン</td> <td>-0.95</td> <td>-0.57*</td> <td>-24.06</td> <td>-16.25*</td> <td>-51.50</td> <td>-31.71*</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：p&lt;0.001</p>		HbA1c（NGSP） （%）		空腹時血糖 （mg/dL）		食後血糖2時間値 （mg/dL）			投与前から の変化量	ボグリボース との差	投与前から の変化量	ボグリボース との差	投与前から の変化量	ボグリボース との差	ボグリボース	-0.38	-	-7.81	-	-19.79	-	ビルダグリプチン	-0.95	-0.57*	-24.06	-16.25*	-51.50	-31.71*
	HbA1c（NGSP） （%）		空腹時血糖 （mg/dL）		食後血糖2時間値 （mg/dL）																									
	投与前から の変化量	ボグリボース との差	投与前から の変化量	ボグリボース との差	投与前から の変化量	ボグリボース との差																								
ボグリボース	-0.38	-	-7.81	-	-19.79	-																								
ビルダグリプチン	-0.95	-0.57*	-24.06	-16.25*	-51.50	-31.71*																								

	<p>ビルダグリプチン又はボグリボースを12週間投与したときのHbA1c (NGSP値) の推移</p> <p>投与期間 (週)</p> <p>□ ; ビルダグリプチン 50mg 1日2回      最小二乗平均 (標準誤差) ○ ; ボグリボース0.2mg 1日3回</p> <p>NGSP値 : NGSP値(%)=1.02×JDS値(%)÷0.25より換算</p>
安全性	<p>副作用発現率 (発現例数) はビルダグリプチン群25.0%(47/188)、ボグリボース群40.6%(78/192)であり、ボグリボース群で高かった。低血糖はビルダグリプチン群では認められず、ボグリボース群で0.5% (1/192) 認められた。</p>

### 3) 2型糖尿病患者を対象とした国内二重盲検比較試験 (1303 試験) <sup>7)</sup>

目的	2型糖尿病患者を対象として、ビルダグリプチン12週間投与時のプラセボに対する優越性を、HbA1c (NGSP値) の変化量を指標として検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	2型糖尿病患者239例
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢20～75歳</li> <li>・HbA1c (NGSP値) 6.9～10.5%</li> <li>・空腹時血糖270mg/dL未満</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1型糖尿病、2次性糖尿病患者</li> <li>・心筋梗塞患者</li> <li>・NYHAのクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全を有する患者</li> </ul>
試験方法	ビルダグリプチン50mg 1日1回、50mg 1日2回、100mg 1日1回又はプラセボを12週間投与
主要評価項目	HbA1c (NGSP値) のベースラインからの変化量
解析方法	<p>有効性の主解析対象集団はFASとし、安全性の評価対象はSAFとした。</p> <p>[主要評価項目]</p> <p>最終評価時のHbA1cのベースラインからの変化量に対して、投与群及び併合した医療機関を因子とし、ベースラインHbA1cを共変量とした共分散分析 (ANCOVA)モデルを用いて解析した。各投与群のHbA1cのベースラインからの変化量の最小二乗平均、標準誤差、及び投与群間の最小二乗平均の差 (ビルダグリプチン群-プラセボ群) を算出し、その両側95%信頼区間、及びp値を求めた。</p>
結果	<p>有効性</p> <p>最終評価時のHbA1c (NGSP値) の変化量 (50mg1日1回、50mg1日2回、100mg1日1回、プラセボ) は、それぞれ-0.78%、-0.86%、-0.86%、0.13%であり、ビルダグリプチンはプラセボに対し、いずれも有意な低下を示し (p&lt;0.001、有意水準5% (Hochbergのステップアップ法) )、血糖コントロールを改善させた。HbA1c (NGSP値) のベースラインからの最終評価時のHbA1c (NGSP値) の変化量の群間差[ビルダグリプチン群-プラセボ群、最小二乗平均</p>

	(標準誤差) ]は、ビルダグリプチン50mg 1日1回群-0.91 (0.01) %、50mg 1日2回群-0.99 (0.01) %、100mg 1日1回群-0.99 (0.01) %であり、すべてのビルダグリプチン群でプラセボ群に対する優越性が示された (いずれもp<0.001、ANCOVA)。  NGSP値： NGSP値(%)=1.02×JDS値(%) + 0.25より換算
安全性	副作用発現率 (発現例数) は、ビルダグリプチン50mg 1日1回群15.5% (9/58)、50mg 1日2回群30.2% (19/63)、100mg 1日1回群19.6% (11/56)、プラセボ群13.6% (8/59) であり、50mg 1日2回群で他の投与群に比べ高かったが、高度の事象はなく、本治験では低血糖の発現はなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1日1回朝に投与することができる。」である。

#### 4) 2型糖尿病患者を対象とした国内二重盲検比較試験 (1302 試験) <sup>6)</sup>

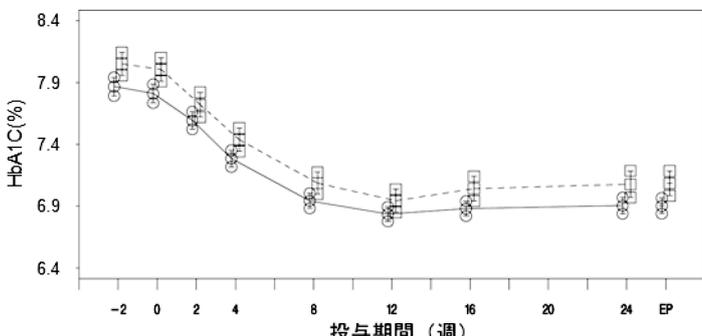
目的	グリメピリド単独投与で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者を対象として、ビルダグリプチン12週間併用投与時の効果を、HbA1c (NGSP値) の変化量を指標として検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	2型糖尿病患者202例
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢20～75歳</li> <li>・HbA1c (NGSP値) 6.9～10.5%</li> <li>・空腹時血糖270mg/dL未満</li> <li>・グリメピリド単独投与で十分な血糖コントロールが得られていない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1型糖尿病、2次性糖尿病患者</li> <li>・心筋梗塞患者</li> <li>・NYHAのクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全を有する患者</li> </ul>
試験方法	グリメピリドを併用し、ビルダグリプチン50mg 1日2回、又はプラセボを12週間投与
主要評価項目	HbA1c (NGSP値) のベースラインからの変化量
解析方法	有効性の主解析対象集団はFASとし、安全性の評価対象はSAFとした。 [主要評価項目] 最終評価時のHbA1cのベースラインからの変化量に対して、投与群及び地域 (医療機関を併合) を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。各投与群のHbA1cのベースラインからの変化量の最小二乗平均、標準誤差、及び投与群間の最小二乗平均の差 (ビルダグリプチン群-プラセボ群) を算出し、その両側95%信頼区間、及びp値を求めた。
結果	有効性 最終評価時のHbA1c (NGSP値) のベースラインからの変化量[最小二乗平均 (標準誤差) ]はビルダグリプチン + グリメピリド群 -1.00 (0.06) %、プラセボ + グリメピリド群 -0.06 (0.06) %であった。変化量の群間差[ビルダグリプチン群 - プラセボ群、最小二乗平均 (標準誤差) ]は -0.95 (0.08) %であり、HbA1c (NGSP値) の変化量に投与群間で有意差が認められ、グリメピリド併用時のビルダグリプチ

	<p>ン50mg 1日2回投与のプラセボに対する優越性が確認された (p&lt;0.001、ANCOVA)。</p> <p>ビルダグリプチン+グリメピリド又はプラセボ+グリメピリドを12週間投与したときのHbA1c (NGSP値) の推移</p> <p>□ ; ビルダグリプチン 50mg 1日2回+グリメピリド      最小二乗平均 (標準誤差) ○ ; プラセボ+グリメピリド</p> <p>NGSP値 : NGSP値(%)=1.02×JDS値(%) + 0.25より換算</p>
安全性	<p>副作用発現率 (発現例数) は、ビルダグリプチン + グリメピリド群 21.6%(22/102)、プラセボ + グリメピリド群 23.0%(23/100)であり、同程度であった。低血糖発現率は、ビルダグリプチン + グリメピリド群 2.0% (2/102)、プラセボ + グリメピリド群 1.0% (1/100) であった。</p>

2) 安全性試験

1) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (1304 試験) <sup>8)</sup>

目的	2型糖尿病患者を対象としてビルダグリプチンの単独又はグリメピリド併用にて52週間長期投与したときの安全性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	2型糖尿病患者103例 (単独)、53例 (グリメピリド併用)
主な登録基準	<p>下記の条件を満たす2型糖尿病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢20～75歳</li> <li>・HbA1c (NGSP値) 6.9～10.5%</li> <li>・空腹時血糖270mg/dL未満</li> <li>・食事療法・運動療法で十分な血糖コントロールが得られていない、又は食事療法・運動療法並びにグリメピリド単独投与で十分な血糖コントロールが得られていない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1型糖尿病、2次性糖尿病患者</li> <li>・心筋梗塞患者</li> <li>・NYHAのクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全を有する患者</li> </ul>
試験方法	ビルダグリプチン50mg 1日2回を単独又はグリメピリド併用にて52週間投与
主要評価項目	長期投与時の安全性
副次評価項目	HbA1c (NGSP値) のベースラインからの変化量など
解析方法	<p>[主要評価項目]</p> <p>安全性の主要評価は有害事象の発現頻度 (率) とし、安全性解析対象集団 (SAF) を対象に、治療期間中の安全性評価を行い、治療群ごとに結果を要約した。</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>主要な副次評価項目は、HbA1c (NGSP値) 実測値及びベースラインからの変化量の要約を、FASについて治療群ごと、来院ごとに示した。最終評価時のHbA1cのベースラインからの変化量は、t分布に基づく両側95%信頼区間を併せて示した。</p>

結果	有効性	<p>最終評価時のHbA1c (NGSP値) のベースラインからの変化量〔平均値 (標準誤差)〕はビルダグリプチン単独群 -0.80(0.07)%、ビルダグリプチン + グリメピリド群 -0.64 (0.10) %であった。</p> <p><b>ビルダグリプチン単独又はビルダグリプチン+グリメピリドを52週間投与したときのHbA1c (NGSP値) の推移</b></p>  <p>○ ; ビルダグリプチン単独 □ ; ビルダグリプチン+グリメピリド</p> <p style="text-align: right;">平均 (標準誤差)</p> <p>NGSP値 : NGSP値(%)=1.02×JDS値(%) + 0.25より換算</p>
	安全性	<p>ビルダグリプチン単独群での副作用発現率 (発現例数) は 27.2% (28/103) であり、発現率が最も高かった副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加、便秘 (いずれも 2.9%) であった。ビルダグリプチン + グリメピリド群での副作用発現率は47.2% (25/53) であり、発現率が最も高かった副作用は空腹、振戦、無力症 (いずれも 11.3%) であった。</p> <p>低血糖発現率は、ビルダグリプチン単独群0% (0/103)、ビルダグリプチン + グリメピリド群3.8% (2/53) であった。</p>

## 2) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした併用療法長期投与試験 (1308 試験) <sup>47)</sup>

目的	2 型糖尿病患者に対するメトホルミン、チアゾリジン剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ( $\alpha$ -GI)、又は速効型インスリン分泌促進剤 (グリニド) への追加療法としてビルダグリプチンの長期 (52 週間) 併用時の安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	2型糖尿病患者245例 (メトホルミン併用;58例、チアゾリジン剤併用;62例、 $\alpha$ -GI併用;62例、グリニド併用;63例)
主な登録基準	<p>下記の条件を満たす2型糖尿病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢20歳以上</li> <li>・HbA1c (NGSP値) 6.9~10.5%</li> <li>・空腹時血糖270mg/dL未満</li> <li>・食事療法・運動療法並びにメトホルミン、チアゾリジン剤、<math>\alpha</math>-GI、又はグリニドの単独投与で十分な血糖コントロールが得られていない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1型糖尿病、2次性糖尿病患者</li> <li>・心筋梗塞患者</li> <li>・NYHAのクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全を有する患者</li> </ul>
試験方法	ビルダグリプチン50mg 1日2回をメトホルミン、チアゾリジン剤、 $\alpha$ -GI、又はグリニド併用にて52週間投与
主要評価項目	長期併用投与時の安全性
副次評価項目	HbA1c (NGSP値) のベースラインからの変化量など
解析方法	<p>[主要評価項目]</p> <p>安全性の主要評価は治療期での有害事象の発現頻度 (率) とした。本試験では仮設検定は実施しなかった。SAFを対象に、治療群ごとに有害事象の発現率をSOC別及びPT別に要約するほか、重症度別、治験薬との関連の有無別に要約</p>

	<p>した。 [副次評価項目] HbA1cのベースラインからの変化量は記述的に解析した。第52週のHbA1cの測定値がない被験者については、last observation carried forward (LOCF) 法を使用した。任意の中止による中止後のデータは、投与中の最後の測定値(規定来院時又は規定外の来院時に測定した値)を治験終了時まで繰り越して使用することにより補填した。</p>
<p>結果 有効性</p>	<p>最終評価時のHbA1c (NGSP値) のベースラインからの変化量(平均値)は、メトホルミンとの併用で-0.75%、チアゾリジン剤との併用で-0.92%、<math>\alpha</math>-GIとの併用で-0.94%、グリニドとの併用で-0.64%であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>各種経口血糖降下薬を52週間併用投与したときのHbA1c (NGSP値) の推移</b></p> <div style="display: flex; flex-wrap: wrap;"> <div style="width: 50%;"> <p style="text-align: center;">【メトホルミンとの併用】</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p style="text-align: center;">【チアゾリジン薬との併用】</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p style="text-align: center;">【<math>\alpha</math>グルコシダーゼ阻害薬との併用】</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p style="text-align: center;">【グリニドとの併用】</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">平均値±標準誤差 S: スクリーニング時, B: ベースライン(0週), E: 最終評価時を示す。</p> <p>NGSP値: <math>NGSP値(\%) = 1.02 \times JDS値(\%) + 0.25</math>より換算</p>
<p>安全性</p>	<p>副作用発現率はメトホルミン併用で29.3% (17/58)、チアゾリジン剤併用で24.2% (15/62)、<math>\alpha</math>-GI併用で12.9% (8/62)、グリニド併用で15.9% (10/63)であった。発現率が最も高かった副作用は、メトホルミン併用で便秘、血中アミラーゼ増加(各5.2%)、チアゾリジン剤併用で心筋酵素増加(4.8%)、<math>\alpha</math>-GI併用で便秘、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加(各3.2%)、グリニド併用で浮動性めまい(4.8%)であった。低血糖症状の発現率は全体で0.4% (1/245)であり、メトホルミンとの併用における発現率としては1.7% (1/58)であった。チアゾリジン剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤、グリニドとの併用では低血糖症は認められなかった。</p>

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

1) 2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査：終了

目的	長期使用安全性及び有効性、並びに心血管イベント等に関する調査
試験デザイン	多施設共同、中央登録方式で実施した製造販売後調査
対象患者	2型糖尿病患者
症例数	調査票回収症例:3831例
調査期間等	調査期間：平成22年4月から平成29年12月 観察期間：36ヵ月間
主な評価項目	安全性：有害事象、副作用、心血管イベント等の発現状況（症候性の冠動脈疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化性、心血管死、突然死等） 有効性：血糖コントロール状況※、HbA1c、空腹時血糖 ※ 血糖コントロール状況：「極めて良好（優）」、「良好（良）」、「不十分・不良（可）」、「不可」及び「判定不能」の5段階で評価した。主治医判定が「極めて良好（優）」及び「良好（良）」を有効とし、有効・無効の症例数及びその割合を算出した。
結果	安全性 ・安全性解析対象症例 3,769 例のうち、副作用は 200 例 246 件認められ、発現割合は 5.31% (200/3,769 例) であった。 ・主な副作用は、低血糖が 21 件と最も多く、次いで便秘が 16 件、肝機能異常が 13 件、コントロール不良の糖尿病が 12 件であった。重篤な副作用は 29 件認められ、PT 別では低血糖、コントロール不良の糖尿病、肝機能異常が各 2 件で最も多く、その他は各 1 件であった。 ・重篤な副作用は合計で 29 件認められたが、低血糖、コントロール不良の糖尿病、及び肝機能異常の各 2 件で、その他の重篤な副作用の発現件数は 1 件であった。 ・心血管イベントに該当する副作用は 4 例に認められ、種類別では動悸が 2 件、プリンツメタル狭心症、右室不全が各 1 件であった。 有効性 ・有効性解析対象症例 3,767 例の血糖コントロール状況※は、良好（良）以上（極めて良好、及び良好）の割合（以下、有効割合）は 48.42% (1,824/3,767 例) であった。 ・HbA1c 及び空腹時血糖の最終評価時の変化量は、それぞれ $-0.74 \pm 1.414\%$ 及び $-26.7 \pm 69.47 \text{ mg/dL}$ であった。

2) 2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査：終了

目的	中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、中央登録方式、非介入の製造販売後調査
対象患者	中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者
症例数	調査票回収症例:237 例
調査期間等	調査期間：平成 22 年 9 月～平成 29 年 12 月 観察期間：12 ヵ月間
主な評価項目	安全性：有害事象、副作用の発現状況 有効性：血糖コントロール状況※、HbA1c、空腹時血糖 ※ 血糖コントロール状況：「極めて良好（優）」、「良好（良）」、「不十分・不良（可）」、「不可」及び「判定不能」の 5 段階で評価した。主治医判定が「極めて良好（優）」及び「良好（良）」を有効とし、有効・無効の症例数及びその割合を算出した。

結果	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例全体 234 例のうち、副作用は 18 例に 24 件認められ、発現割合は 7.69% (18/234 例) であった。主な副作用は、高血糖が 3 件と最も多く、次いで食欲減退、腎不全、血中クレアチニン増加、及び尿中ブドウ糖陽性が各 2 件であった</li> <li>腎機能障害が中等度の症例 117 例に副作用は 8 例 11 件認められ、発現割合は 6.84% であった。腎機能障害が重度の症例 117 例に副作用は 10 例 13 件認められ、発現割合は 8.55% であった。</li> <li>腎機能障害が中等度の症例において発現した副作用では、器官別大分類ごとで、「臨床検査」が 4.27% (5/117 例)。次いで「代謝及び栄養障害」が 1.71% (2/117 例) で最も高かった。腎機能障害が重度の症例では「代謝及び栄養障害」が 5.13% (6/117 例)、次いで「臨床検査」が 1.71% (2/117 例) であった。</li> </ul> <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性解析対象症例 231 例で、主治医判定による血糖コントロール状況<sup>*</sup>は、良好 (良) 以上は 69.70% (161/231 例) であり、不十分・不良 (可) 以下は 30.30% (70/231 例) であった。</li> <li>HbA1c については、腎機能障害の程度が中等度の該当症例 100 例、及び重度の該当症例 94 例の投与開始前から最終評価時の変化量はそれぞれ、<math>-0.27 \pm 0.921\%</math>、<math>-0.28 \pm 0.973\%</math> であり、いずれの腎機能障害の程度においても低下が認められた。</li> <li>空腹時血糖については、腎機能障害の程度が中等度の該当症例 67 例、及び重度の該当症例 71 例において、投与開始前から最終評価時の変化量はそれぞれ、<math>-12.6 \pm 44.26 \text{ mg/dL}</math>、<math>-1.8 \pm 44.68 \text{ mg/dL}</math> であり、中等度の該当症例にのみ低下が認められた。</li> </ul>
----	--

### 3) 2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査：終了

目的	軽度又は中等度の肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、中央登録方式、非介入の製造販売後調査
対象患者	軽度又は中等度の肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者
症例数	調査票回収症例数：336 例
調査期間等	調査期間：平成 22 年 9 月から平成 29 年 12 月 観察期間：12 ヶ月間
主な評価項目	<p>安全性：有害事象、副作用の発現状況</p> <p>有効性：血糖コントロール状況<sup>*</sup>、HbA1c、空腹時血糖</p> <p><sup>*</sup> 血糖コントロール状況：「極めて良好 (優)」、「良好 (良)」、「不十分・不良 (可)」、「不可」及び「判定不能」の 5 段階で評価した。主治医判定が「極めて良好 (優)」及び「良好 (良)」を有効とし、有効・無効の症例数及びその割合を算出した。</p>
結果	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用は 8 例 11 件に認められ、発現割合は 2.45% (8/327 例) であった。</li> <li>肝機能障害の程度 (軽度及び中等度) によらず、副作用の発現割合は同程度であり、重篤な副作用は、薬疹 (転帰：回復) と肝機能異常 (転帰：改善傾向) 各 1 件であった。</li> <li>肝機能障害が軽度の症例の主な器官別大分類ごとの副作用は、272 例中、7 例 10 件に認められ、発現割合は 2.57% であった。「皮膚および皮下組織障害」が 1.10% (3/272 例) で最も高く、次いで「臨床検査」が 0.74% (2/272 例) であった。</li> <li>肝機能障害が中等度の症例は 55 例で、副作用は 1 例 1 件に認められ (肝機能異常)、発現割合は 1.82% (1/55 例) であった。</li> </ul>

	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性解析対象症例 327 例で、主治医判定による血糖コントロール状況<sup>*</sup>の良好（良）以上（極めて良好、及び良好）の割合は 50.15%（164/327 例）であり、不十分・不良（可）以下（不十分・不良、不可及判定不能）の割合は 49.85%（163/327 例）であった。</li> <li>HbA1c については、肝機能障害の程度が軽度の該当症例 245 例、及び中等度の該当症例 48 例において、投与開始前から最終評価時の変化量はそれぞれ、<math>-0.68 \pm 1.211\%</math>、<math>-0.57 \pm 1.396\%</math>であり、いずれの肝機能障害の程度でも HbA1c の低下傾向が認められた。</li> <li>空腹時血糖については、肝機能障害の程度が軽度の該当症例 146 例、及び中等度の該当症例 28 例において、投与開始前から最終評価時の変化量はそれぞれ、<math>-18.6 \pm 72.09 \text{ mg/dL}</math>、<math>-20.4 \pm 71.35 \text{ mg/dL}</math> と低下傾向にあり、特に軽度の症例で低下が認められた。</li> </ul>
--	---

#### 4) 2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査：終了

目的	本剤長期使用時に他の経口血糖降下薬やインスリンとの併用療法時における安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同で実施する、中央登録方式で実施した製造販売後調査
対象患者	2 型糖尿病患者
症例数	調査票回収症例数 3,072 例
調査期間等	調査期間：平成 25 年 3 月から平成 29 年 12 月 観察期間：12 カ月間
主な評価項目	<p>安全性：有害事象、副作用の発現状況</p> <p>有効性：血糖コントロール状況<sup>*</sup>、HbA1c、空腹時血糖</p> <p>※ 血糖コントロール状況：「極めて良好（優）」、「良好（良）」、「不十分・不良（可）」、「不可」及び「判定不能」の 5 段階で評価した。主治医判定が「極めて良好（優）」及び「良好（良）」を有効とし、有効・無効の症例数及びその割合を算出した。</p>
結果	<p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用は 81 例 90 件認められ、副作用の発現割合は 2.69%（81/3,006 例）であった。</li> <li>主な副作用は、低血糖が 11 件で最も多く、次いで便秘が 10 件、血中ブドウ糖増加が 6 件、肝機能異常が 5 件であった。</li> <li>重篤な副作用は、低血糖、高血糖、食欲減退、網膜出血、間質性肺疾患、皮膚炎、及びグリコヘモグロビン増加に各 1 件ずつ認められた。</li> </ul> <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性解析対象症例全体の HbA1c 及び空腹時血糖の最終評価時の投与開始前からの変化量は、それぞれ <math>-0.76 \pm 1.27\%</math>、及び <math>-23.3 \pm 57.3 \text{ mg/dL}</math> で、いずれも投与開始前から投与開始 12 週後にかけて低下し、その後投与開始 52 週後にかけて低下した状態を維持した。</li> <li>有効性解析対象症例 3,006 例の血糖コントロール状況<sup>*</sup>で、有効（極めて良好（優）、良好（良））の割合は 54.72%（1,645/3,006 例）であり、無効（不十分・不良（可）、不可、判定不能）の割合は 45.28%（1,361/3,006 例）であった。</li> </ul>

#### 5) 2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査：終了

目的	本剤使用早期〔24 週（6 カ月）間以内〕の安全性、有効性及び患者背景について検討する。
試験デザイン	多施設共同、中央登録方式、使用実態下の製造販売後調査
対象患者	2 型糖尿病患者
症例数	調査票回収症例数 10,658 例
調査期間	調査期間：平成 23 年 2 月から平成 29 年 12 月

等	観察期間：6ヵ月間
主な評価項目	安全性：有害事象、副作用の発現状況 有効性：血糖コントロール状況*、HbA1c、空腹時血糖 ※ 血糖コントロール状況：「極めて良好（優）」、「良好（良）」、「不十分・不良（可）」、「不可」及び「判定不能」の5段階で評価した。主治医判定が「極めて良好（優）」及び「良好（良）」を有効とし、有効・無効の症例数及びその割合を算出した。
結果	安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例 10498 例のうち、副作用は 256 例に認められ、発現割合は 2.44% (256/10498 例) であった。</li> <li>主な副作用は、低血糖症が 35 件と最も多く、次いで肝機能異常が 22 件、便秘が 21 件であり、重篤な副作用は、低血糖が 5 件、肝機能異常が 2 件、その他の事象は 1 件ずつであった。</li> </ul> 有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性対象症例 10491 例での主治医判定による血糖コントロール状況*は、良好（良）以上（極めて良好、及び良好）の割合は 58.65% (6153/10491 例) であり、不十分・不良（可）以下（不十分・不良、不可、及び判定不能）の割合は、41.35% (4338/10491 例) であった。</li> <li>HbA1c については、投与開始前 <math>7.89 \pm 1.447\%</math>、投与開始 24 週後 <math>7.01 \pm 1.026\%</math> であり、投与開始前から投与開始 24 週後にかけて低下傾向が認められた。また、最終評価時のベースラインからの変化量±標準偏差は <math>-0.78 \pm 1.323\%</math> であった。</li> <li>空腹時血糖については、投与開始前 <math>159.1 \pm 59.02 \text{ mg/dL}</math>、投与開始 24 週後 <math>136.7 \pm 39.47 \text{ mg/dL}</math> であり、投与開始前から投与開始 12 週後にかけて低下し、投与開始 24 週後まで投与開始前から <math>-20 \text{ mg/dL}</math> 以上低下した状態を維持した。また、最終評価時のベースラインからの変化量±標準偏差は <math>-21.5 \pm 55.35 \text{ mg/dL}</math> であった。</li> </ul>

#### 6) 2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査：終了

目的	本剤 2 年間投与時の安全性、糖尿病合併症の発症及び増悪の頻度と治療経過との関連性及び有効性について検討する。
試験デザイン	中央登録方式、使用実態下の調査
対象患者	2 型糖尿病患者
症例数	調査票回収症例数 19,501 例
調査期間等	調査期間：平成 25 年 2 月から平成 29 年 12 月 観察期間：24 ヶ月間
主な評価項目	安全性：有害事象、副作用の発現状況 有効性：血糖コントロール状況*、HbA1c、空腹時血糖 ※ 血糖コントロール状況：「極めて良好（優）」、「良好（良）」、「不十分・不良（可）」、「不可」及び「判定不能」の 5 段階で評価した。主治医判定が「極めて良好（優）」及び「良好（良）」を有効とし、有効・無効の症例数及びその割合を算出した。
結果	安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例 19,218 例で副作用は 828 例に 1,018 件認められ、副作用の発現割合は 4.31% (828/19,218 例) であった。</li> <li>主な副作用は、低血糖が 113 件、便秘が 64 件、コントロール不良の糖尿病が 54 件、グリコヘモグロビン増加が 46 件、肝機能異常が 40 件などであった。</li> <li>安全性解析対象症例 19,218 例中、97 例に重篤な副作用を認め、主に低血糖が 14 件、膵癌が 5 件及び急性膵炎が 4 件であった。</li> <li>安全性解析対象症例 19,218 例中、273 例の死亡例を認めたが、本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した症例は 17 例であった。</li> </ul>

	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性解析対象症例 19,213 例において、主治医判定は本剤投与 1 年後の判定では、有効 [極めて良好 (優)、良好 (良)] の割合が 56.27% (10,812/19,213 例) であり、無効 [不十分・不良 (可)、不可及び判定不能] の割合が、43.73% (8,401/19,213 例) であった。また、本剤投与 2 年後 (2 分冊目) ではそれぞれ 59.25% (8,498/14,343 例) 及び 40.75% (5,845 /14,343 例) であった。</li> <li>HbA1c については、投与開始前から最終評価時までの変化量 (平均値±標準偏差) は <math>-0.75 \pm 1.39\%</math> であり、本剤投与開始から本剤投与開始 12 週後で <math>7.19 \pm 1.11\%</math> まで低下し、その後投与開始 104 週後にかけて投与開始前から <math>-0.7\%</math> 以上低下した状態を維持した。</li> <li>空腹時血糖については、投与開始前から最終評価時までの変化量 (平均値±標準偏差) は <math>-21.0 \pm 55.3 \text{ mg/dL}</math> であり、本剤投与開始から本剤投与開始 12 週後までに低下し、その後投与開始 104 週後にかけて投与開始前から <math>-17 \text{ mg/dL}</math> 以上低下した状態を維持した。</li> </ul>
--	---

7) 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験<sup>51)</sup> : 終了

目的	メトホルミンの併用下又は非併用下で持効型、中間型、又は混合型インスリンの安定した用量の投与を受けている 2 型糖尿病患者を対象に、投与 12 週後の HbA1c の低下量を指標として、エクア錠 50 mg (ビルダグリプチン) 1 日 2 回投与を追加した場合の有効性をプラセボとの比較により検証する。	
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験	
対象	2 型糖尿病患者 156 例	
調査期間等	平成 25 年 12 月 20 日～平成 27 年 2 月 19 日 観察期間：本剤又はプラセボの投与開始から 12 週間	
主な評価項目	主要評価項目：HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量 安全性：低血糖の発現率など	
結果	有効性	投与 12 週の HbA1c (NGSP) 値の変化量はビルダグリプチンが $-1.01\%$ 、プラセボが $-0.11\%$ であり、ビルダグリプチンはプラセボに対し、有意な低下を示した ( $p < 0.001$ , ANCOVA)
	安全性	副作用発現率 (発現例数) は、ビルダグリプチン群が 23.1% (18/78)、プラセボ群が 12.8% (10/78) であった。また、低血糖症状の発現割合はビルダグリプチンが 6.4% (5/78)、プラセボが 1.3% (1/78) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

DPP-4 阻害薬

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

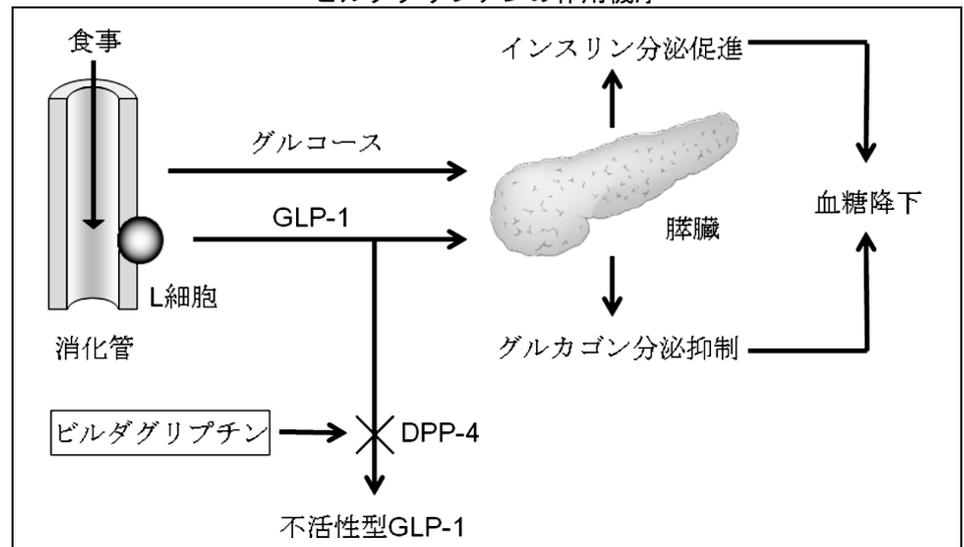
2 型糖尿病患者では膵島機能の障害により、血糖降下作用を持つインスリンと血糖上昇作用を持つグルカゴンの分泌パターンに異常が認められ高血糖を呈する。

消化管の L 細胞から分泌される代表的なインクレチンであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は血糖依存性に膵 B 細胞からのインスリン分泌を促進するとともに膵 α 細胞からの過剰のグルカゴン分泌を抑制する。GLP-1 は血糖値が低いときにはインスリン分泌を促進せず、グルカゴン分泌を抑制しないため低血糖のリスクが少なく、極めて生理的な反応に近い状態でグルコース恒常性の維持に寄与している。

しかしながら、GLP-1 はジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) により速やかに分解・不活化される。

ビルダグリプチンは DPP-4 を選択的、かつ可逆的に阻害する経口投与可能な新規 2 型糖尿病治療薬であり、内因性の GLP-1 濃度を高めることで、血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともにグルカゴン分泌を抑制し、血糖降下作用を発揮する。

ビルダグリプチンの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) DPP-4 阻害作用

①各種 DPP-4 に対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

ビルダグリプチンはヒト由来 Caco-2 細胞、並びにラット及びヒト血漿の DPP-4 を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度はそれぞれ 3.5±1.5nM、2.3±0.1nM 及び 2.7±0.1nM であった。また、ヒト組換え DPP-4 に対する IC50 値は 9.7±1.7nM であった。

各種 DPP-4 に対する IC<sub>50</sub> 値

酵素源	IC <sub>50</sub> 値(nM)
Caco-2	3.5 ± 1.5
ラット血漿	2.3 ± 0.1
ヒト血漿	2.7 ± 0.1
ヒト組換え	9.7 ± 1.7

平均値±標準誤差、n=3

試験方法：Caco-2細胞、ラット及びヒト血漿DPP-4、ヒト組換えDPP-4を含む酵素溶液に、それぞれ合成基質あるいは蛍光基質を添加して反応させ、遊離したpNA（パラニトロアニリン）及び蛍光物質であるAMC（7-アミノ-4-メチルクマリン）量を測定。

②各種 DPP 及び線維芽細胞活性化蛋白 (FAP) α に対する作用<sup>20~22)</sup>

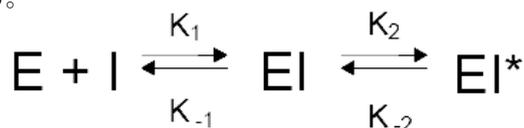
ヒト組換え DPP-2、DPP-4、DPP-8、DPP-9 あるいは FAPα の酵素溶液にそれぞれの蛍光基質を添加して反応させ、遊離した AMC 量を測定して阻害定数 (K<sub>i</sub>) を求めた。

ビルダグリプチンの DPP-4 に対する K<sub>i</sub> 値は 2.0~3.0nM であった。ビルダグリプチンの DPP-4 に対する選択性を K<sub>i</sub> 値の比で比較すると、DPP-2 では 10,000 倍よりも高値、DPP-8 では 253 倍以上、DPP-9 では 31.7 倍以上、FAPα では 4,950 倍であった。

DPP-4 とビルダグリプチン複合体の解離動態を評価した結果、DPP-4 からの解離半減期は約 55 分であるのに対して、DPP-8 及び DPP-9 はそれぞれ 10 秒未満であった。

③DPP-4 に対する結合様式 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

ビルダグリプチンの DPP-4 に対する結合様式として、反応初期には DPP-4 (E) とビルダグリプチン (I) は急速かつ可逆的に結合し、K<sub>-1</sub>/K<sub>1</sub> で表される平衡状態に達する。その後、結合した DPP-4 とビルダグリプチン (酵素阻害剤複合体：EI) は遊離型の E と I に再解離するか、あるいは高親和性複合体 (EI\*) を形成する Slow-tight binding 様式で結合することが推察されている。



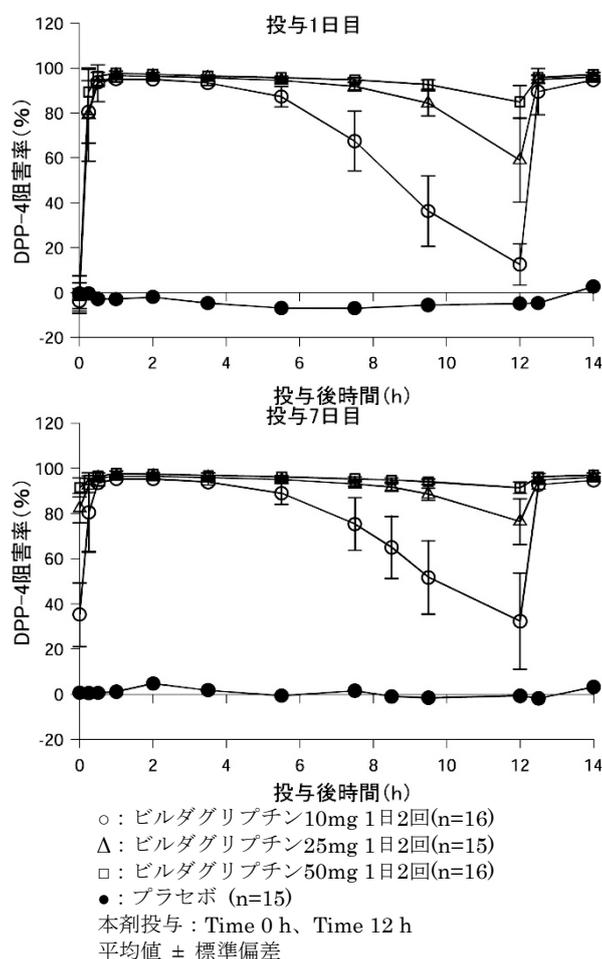
K<sub>2</sub>、K<sub>-2</sub> : 2 次平衡状態の結合及び解離速度定数

#### ④血漿 DPP-4 活性に対する作用 (1101 試験、1203 試験)

健康成人男子 30 例にビルダグリプチン 25、50、100、200 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したとき血漿 DPP-4 活性は速やかに低下し、投与 1.5 時間後に最大値 (85.2%~94.1%) を示した。DPP-4 阻害の持続時間は用量依存的であり、ビルダグリプチン 25、50、100、200 及び 400mg の投与後 12 時間の阻害率は、それぞれ 43.7%、74.4%、81.9%、85.8%及び 86.7%、投与後 24 時間でそれぞれ -6.96%、4.54%、12.6%、36.1%及び 71.3%であった (1101 試験)。<sup>1)</sup>

2 型糖尿病患者 62 例にビルダグリプチン 10、25、50mg、又はプラセボを 1 日 2 回、7 日間投与したときの血漿 DPP-4 活性は、投与 1 及び 7 日目ともにビルダグリプチン投与後速やかに抑制された。DPP-4 阻害の持続時間は用量依存的であり、ビルダグリプチン 10、25、50mg における投与 7 日目の投与後 12 時間での DPP-4 阻害率は、それぞれ 32.3%、76.4%及び 91.4%であった (1203 試験)。<sup>4)</sup>

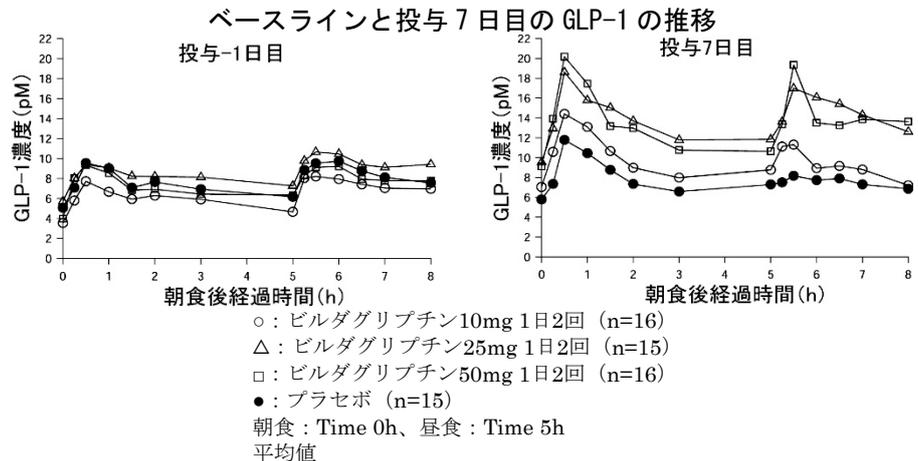
#### 2 型糖尿病患者にビルダグリプチン 10、25、50mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与したときの投与 1 日目と 7 日目の DPP-4 阻害率の推移



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

## 2) 血漿 GLP-1 に対する作用 (1203 試験)<sup>4)</sup>

2 型糖尿病患者 62 例を対象に、ビルダグリプチン 10、25、50mg、又はプラセボを 1 日 2 回、7 日間投与したときの血漿 GLP-1 濃度に対する作用を検討した。ベースライン (投与 -1 日目) 及び投与 7 日目の GLP-1 濃度は、すべての投与群で朝食後と昼食後に増加した。ビルダグリプチン群の GLP-1 濃度はプラセボ群に比べて高く、投与 7 日目の GLP-1 の AUE<sub>0-8h</sub> はベースラインと比べて増加を認めた ( $p < 0.0001$ , paired t-test)。投与 7 日目のベースラインに対する GLP-1 の AUE<sub>0-8h</sub> の倍率は、プラセボ群で約 1 倍であり、ビルダグリプチン群では上昇した (10mg 1 日 2 回群 1.5 倍、25mg 1 日 2 回群 1.7 倍、50mg 1 日 2 回群 1.8 倍)。



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

## 3) 膵 β 細胞に対する作用

### ① 新生ラット<sup>24)</sup>

新生ラットに生後 2 日目からビルダグリプチン (60mg/kg) を 1 日 1 回 19 日間反復経口投与した。その結果、生後 7 日目に膵 β 細胞の複製が有意に増大 (約 8 倍) し、アポトーシスが有意に抑制 (約 70%) された。生後 21 日目に膵 β 細胞量が有意に増大 (約 2 倍) し、この作用は生後 33 日目まで認められた。

### ② ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病マウス<sup>25)</sup>

STZ 誘発糖尿病マウスに、ビルダグリプチン (30mg/kg) を STZ 投与 4 日前から投与 15 日目まで 1 日 1 回反復経口投与した。ビルダグリプチンの投与により、STZ 投与後 6 日目に β 細胞の分化マーカーである PDX-1 mRNA の発現が誘導された。また、投与 16 日目には導管近傍に膵島様インスリン陽性細胞数の増大を認めた。STZ 投与後 16 及び 26 日目に経口ブドウ糖負荷試験を実施した結果、ビルダグリプチン投与により糖負荷後の血糖上昇が抑制された。

### ③ 2 型糖尿病患者での膵島機能試験 (2344 試験)<sup>14)</sup>

外国人 2 型糖尿病患者 41 例を対象に、ビルダグリプチン 50mg 又はプラセボを 1 日 2 回、3 ヶ月間投与し、投与前日及び第 12 週に、経静脈ブドウ糖負荷試験、ブドウ糖漸増負荷試験、及びアルギニン負荷試験からなる膵島機能試験を行った。

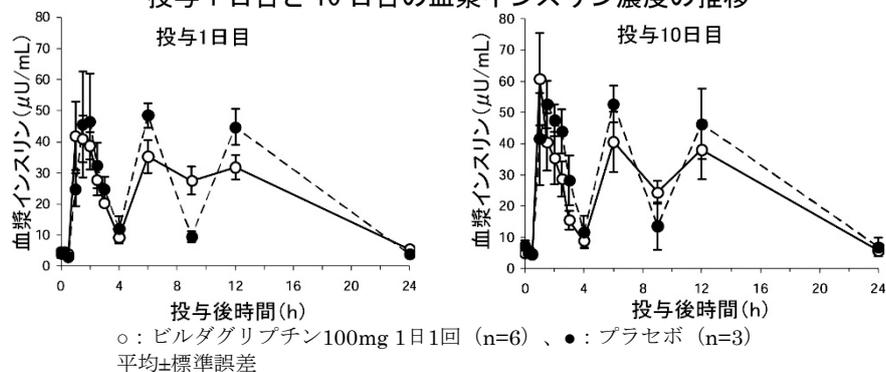
ビルダグリプチン群では、経静脈ブドウ糖負荷試験において、静脈内投与グルコース依存性の急性インスリン反応 (AIRg) がベースラインより約 111% 上昇した ( $p = 0.033$ , 1 標本 t 検定)。β 細胞のグルコース感受性を表わすブドウ糖漸増負荷試験での血糖 - インスリン直線の傾きは、ベースラインと比較して 34% 増加した ( $p = 0.042$ , ANCOVA)。また、インスリン分泌能の指標であるアルギニン負荷試験中のインスリン、C-ペプチドの時間曲線下面積 (AUE) 及びその変化量 (AUE-R) は、ベースラインより約 9% ~ 16% 上昇した ( $p < 0.05$ , 1 標本 t 検定)。

④健康成人での血漿インスリン濃度（1102 試験）<sup>2)</sup>

健康成人男子 9 例にビルダグリプチン 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回、10 日間反復投与し、血漿インスリン濃度に及ぼす影響を検討した。

ビルダグリプチン群とプラセボ群とも朝食（投与 0.5 時間後）、昼食（投与 5 時間後）、夕食（投与 11 時間後）摂取後に血漿インスリン濃度は上昇した。しかし、投与 1 日目と 10 日目の血漿インスリンの AUE<sub>0-4h</sub> において、両群の間に有意差は認められなかった。

ビルダグリプチン 100mg 1 日 1 回投与群、及びプラセボ投与群の投与 1 日目と 10 日目の血漿インスリン濃度の推移



ビルダグリプチン 100mg 1 日 1 回及びプラセボ投与 1 日目と 10 日目の血漿インスリンの AUE<sub>0-4h</sub>

	投与群	AUE <sub>0-4h</sub> ( $\mu\text{U} \cdot \text{h/mL}$ )	P値*
投与1日目	ビルダグリプチン	97.6 ± 7.3	0.746
	プラセボ	101.7 ± 8.6	-
投与10日目	ビルダグリプチン	102.4 ± 15.3	0.463
	プラセボ	123.7 ± 24.3	-

平均±標準偏差、\*対プラセボ投与群、t検定

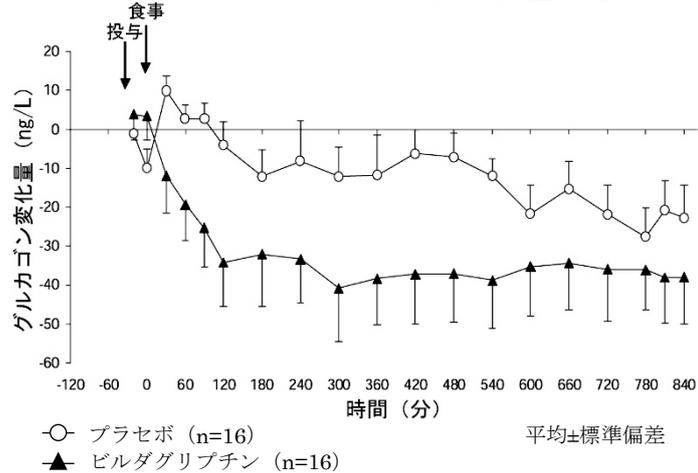
注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

4) 膵  $\alpha$  細胞に対する作用 (2346 試験) <sup>15)</sup>

外国人 2 型糖尿病患者 16 例を対象に、夕食前にビルダグリプチン 100mg 又はプラセボを単回経口投与し、グルカゴン分泌に及ぼす影響を検討した。

ビルダグリプチン群の夕食後グルカゴン濃度は、プラセボ群より低く、抑制効果は夜間を通して認められ、翌朝の空腹時まで持続した。グルカゴンの時間曲線下面積の変化量  $AUE_{0-480min}\cdot R$  及び  $AUE_{0-840min}\cdot R$  の群間差はそれぞれ  $-12.3\mu g\cdot min/L$  と  $-18.7\mu g\cdot min/L$  であり、プラセボ投与群より 4 倍以上、及び約 2 倍高い有意な抑制効果が認められた ( $p=0.006$ 、 $p=0.020$ 、ANOVA)。

夕食前にビルダグリプチン 100mg、又はプラセボを単回投与したときの  
グルカゴンのベースラインからの変化量の推移



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

5) インスリン抵抗性に対する作用 (2352 試験) <sup>16)</sup>

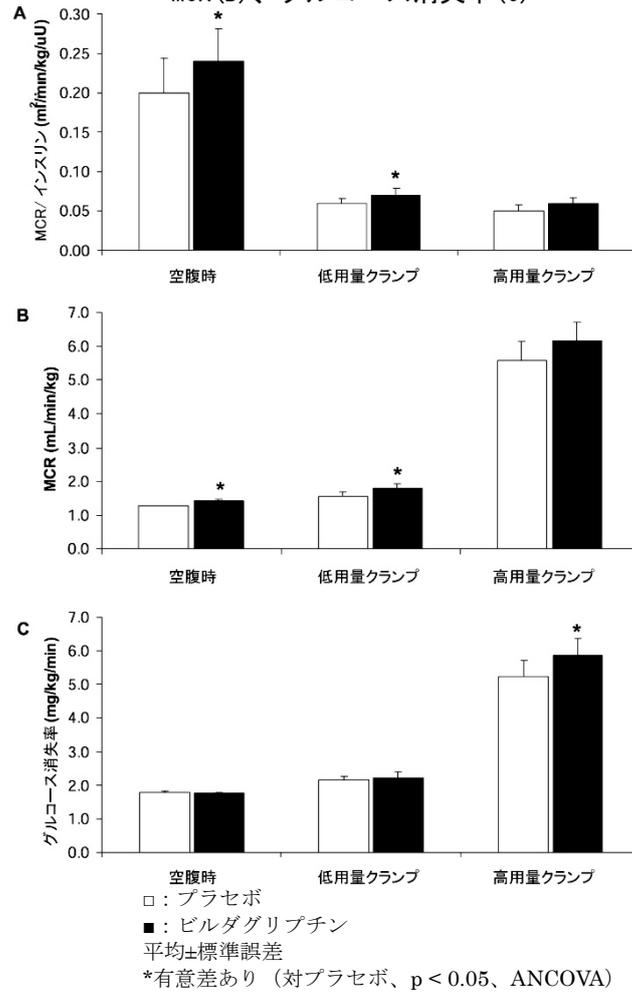
外国人 2 型糖尿病患者 18 例を対象にビルダグリプチン 50mg 又はプラセボを 1 日 2 回、6 週間反復投与し、クロスオーバー法によりインスリン抵抗性に対する作用を検討した。

インスリン感受性を評価するため、投与 42 日目の空腹時に、低用量 ( $20mU/min/m^2$ ) のインスリンによる等血糖性高インスリンクランプ (低用量クランプ) と、高用量 ( $80mU/min/m^2$ ) のインスリンによる正常血糖高インスリンクランプ (高用量クランプ) の 2 段階のクランプ試験を実施して、空腹時はブドウ糖代謝クリアランス率 (metabolic clearance rate、MCR) /インスリンを、低用量クランプ時は MCR を、高用量クランプ時はグルコース消失率を指標としてインスリン感受性を評価した。

空腹時の MCR/インスリンは、ビルダグリプチン群でプラセボ群に比べて  $0.04mL^2/min/kg/\mu U$  (約 20%) 有意に増加した ( $p=0.022$ 、ANOVA)。

低用量クランプ時の MCR は、ビルダグリプチン群でプラセボ群より  $0.23mL/min/kg$  (約 15%)、高用量クランプ時のグルコース消失率はプラセボ群より  $0.65mg/kg/min$  (約 12%)、いずれも有意に増加した ( $p=0.005$ 、 $p=0.040$ 、ANOVA)。

投与 42 日目の 2 段階高インスリンクランプ時の MCR/インスリン(A)、  
MCR (B)、グルコース消失率 (C)



6) 血糖降下作用及び耐糖能改善作用

①前糖尿病期及び糖尿病カニクイザルを用いた試験<sup>26)</sup>

インスリン抵抗性を示す前糖尿病期 (空腹時血糖 110mg/dL 未満) 及びインスリン投与が必要な 2 型糖尿病 (空腹時血糖 140mg/dL よりも高値) のカニクイザル (いずれも自然発症モデル) に、ビルダグリプチン (0.303mg/kg) を 1 日 1 回 10 週間反復経口投与した。前糖尿病期及び 2 型糖尿病のカニクイザルにおいて、HbA1c (NGSP 値) はビルダグリプチンの投与前値と比較してそれぞれ 0.6%及び 1.2%有意に低下した。

②2 型糖尿病患者における血糖降下作用(1203 試験)<sup>4)</sup>

2 型糖尿病患者に、ビルダグリプチン 50mg 又はプラセボを 1 日 2 回、7 日間投与し、ビルダグリプチンの空腹時及び食後血糖に対する作用を評価した。

投与 7 日目の朝食前空腹時血糖は、ビルダグリプチン投与群でベースラインより低下し、その低下量はプラセボ群に比べ有意に大きかった (p=0.0351、ANCOVA)。また、投与 7 日目の朝食後血糖 2 時間値は、ビルダグリプチン群でベースラインより低下し、その低下量はプラセボ群より有意に大きかった (p=0.0019、ANCOVA)。

ベースラインと投与 7 日目の血糖値

		ビルダグリプチン (n=16)	プラセボ (n=15)
朝食前空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	166 ± 32.4	169 ± 32.4
	投与 7 日目	137 ± 22.1	150 ± 25.1
朝食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	ベースライン	268 ± 58.4	281 ± 59.0
	投与 7 日目	199 ± 59.9	247 ± 50.1

平均値±標準偏差

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

健康成人にビルダグリプチン 25~400mg を空腹時に単回経口投与したとき血漿 DPP-4 活性は速やかに抑制され、投与後 1.5 時間で阻害率は最大値 (85.2~94.1%) を示した<sup>1)</sup> (「VI-2.(2) 1. DPP-4 阻害作用」の項参照)。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

2) 作用持続時間

2 型糖尿病患者にビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回反復投与したとき、血漿 DPP-4 活性の 90%を超える阻害が 24 時間持続した<sup>4)</sup> (「VI-2.(2) 1. DPP-4 阻害作用」の項参照)。

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な  
血中濃度

該当資料なし

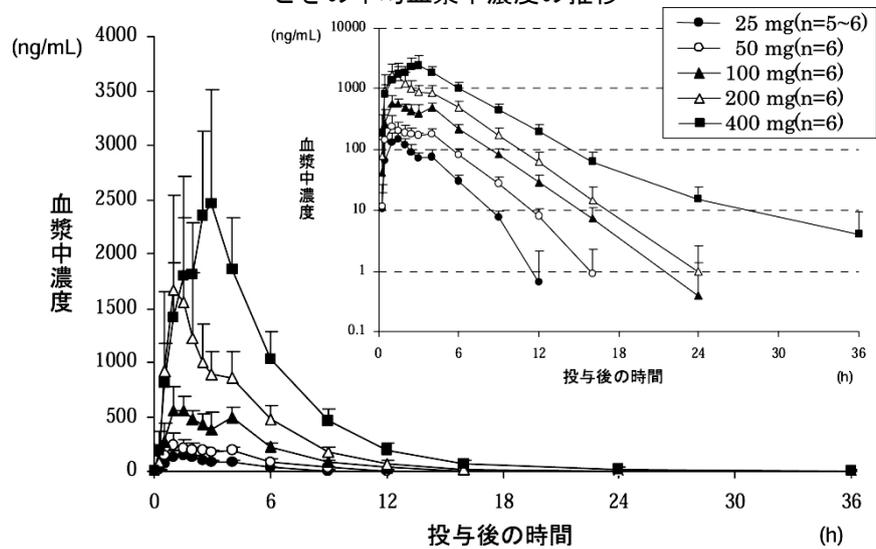
(2) 臨床試験で確認され  
た血中濃度

#### 1) 単回投与試験 (1101 試験) <sup>1)</sup>

健康成人男子にビルダグリプチン 25、50、100、200、400mg を空腹時に単回経口投与したときの、ビルダグリプチンの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

ビルダグリプチンは速やかに吸収され、血漿中ビルダグリプチン濃度は投与後 1.33～2.75 時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は 1.54～5.29 時間であった。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は用量にほぼ比例して増加した。

健康成人男子にビルダグリプチンを空腹時単回経口投与したときの平均血漿中濃度の推移



ビルダグリプチンを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (ng · h/mL)
25	1.33 ± 0.26	162 ± 43	1.54 ± 0.14*	545 ± 71*
50	2.00 ± 1.26	272 ± 77	1.77 ± 0.23	1139 ± 80
100	2.00 ± 1.22	671 ± 142	2.10 ± 0.53	2968 ± 222
200	1.58 ± 1.20	1959 ± 699	2.00 ± 0.35	6857 ± 1132
400	2.75 ± 0.82	2860 ± 962	5.29 ± 2.27	13420 ± 2021

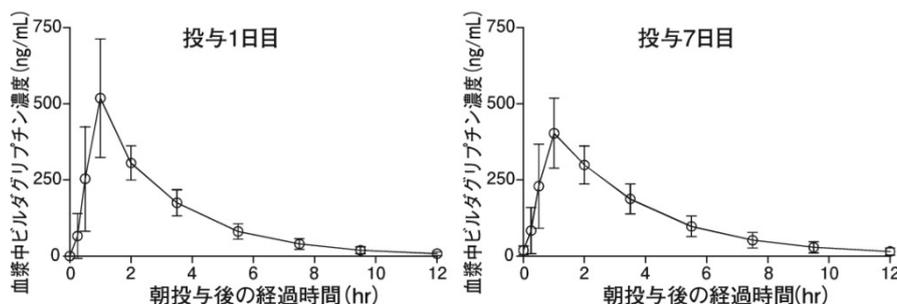
平均±標準偏差、n=6、\*n=5

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

2) 反復投与試験 (1203 試験) <sup>4)</sup>

2 型糖尿病患者 16 例にビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回、朝食及び夕食 30 分前に 7 日間反復経口投与したときの、投与 1 日目及び 7 日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。  
AUC<sub>0-12h</sub> より算出した累積率はおよそ 1 であり、ビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき血漿中への累積は認められなかった。

ビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与したときの  
平均血漿中未変化体濃度推移



平均値±標準偏差、n=16

2 型糖尿病患者にビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回、7 日間  
経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	R <sub>ac</sub>
1 日目	1.0*(0.5-2.0)	524 ± 186	1480 ± 312	1.78 ± 0.308	-
7 日目	1.0*(0.5-2.0)	415 ± 105	1490 ± 344	2.41 ± 0.771	1.01 ± 0.114

n=16、平均値±標準偏差、\*中央値 (最小-最大)

R<sub>ac</sub>: 累積率 [投与7日目のAUC<sub>0-12h</sub> / 投与1日目のAUC<sub>0-12h</sub>]

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[外国人データ] (2353 試験) <sup>17)</sup>

外国人健康成人 24 例を対象に、ビルダグリプチン 100mg を単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。ビルダグリプチンの空腹時投与群と食後投与群の AUC<sub>0-t</sub> に差は認められず、食後投与群の C<sub>max</sub> は、空腹時投与群に比べ 19%低下し、t<sub>max</sub> はわずかに遅延したが、これらは臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

空腹時又は食後にビルダグリプチン 100mg を単回投与したときの  
ビルダグリプチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与群	t <sub>max</sub> (h)*	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
空腹時投与 n=24	1.75(0.75-4.0)	538 ± 149	2500 ± 564	2.1 ± 0.6
食後投与 n=24	2.5(0.5-6.0)	431 ± 95	2215 ± 403	2.9 ± 1.4

平均値±標準偏差、\*中央値 (最小-最大)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

## 2) 併用薬の影響

外国人健康被験者を対象に、ビルダグリプチンと併用される可能性のある薬剤としてアムロジピン（降圧薬）<sup>27)</sup>、バルサルタン（降圧薬）<sup>27)</sup>、シンバスタチン（高脂血症治療薬）<sup>28)</sup>、ラミプリル（降圧薬）<sup>27)</sup>、ワルファリン（抗凝固薬）<sup>29)</sup>、ジゴキシシン（強心薬）<sup>30)</sup>、また 2 型糖尿病患者を対象に、グリブリド（スルホニルウレア剤）<sup>31)</sup>、メトホルミン（ビグアナイド剤）<sup>32)</sup>、ピオグリタゾン（チアゾリジン剤）<sup>31)</sup> との薬物間相互作用試験を実施した。ビルダグリプチンと併用した薬剤それぞれの薬物動態を検討した結果、薬物動態学的相互作用がないことが確認された。

日本人 2 型糖尿病患者 24 例を対象に、ビルダグリプチン 50mg1 日 2 回及びボグリボース 0.2mg1 日 3 回を 3 日間併用投与したとき、投与 3 日目におけるビルダグリプチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  はビルダグリプチン単独投与時と比べそれぞれ 34%及び 23%低下した。しかし、DPP-4 阻害への影響はみられず、ボグリボースとの併用時にビルダグリプチンの用量調節は必要ないと考えられた。<sup>46)</sup>

併用により影響を及ぼす薬剤については「VIII-7. 相互作用」の項を参照。

## VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- |            |   |
|------------|---|
| (1) 解析方法   | ノンコンパートメント法   |
| (2) 吸収速度定数 | 該当資料なし  |
| (3) 消失速度定数 | 該当資料なし  |
| (4) クリアランス | 43.6±3.2 L/h [50mg 経口投与、n=6] <sup>1)</sup><br>40.6±8.97 L/h [外国健康成人、25mg 静脈内投与、n=11] <sup>11)</sup> |
| (5) 分布容積   | 70.5±16.1 L [外国健康成人、25mg 静脈内投与、n=11] <sup>11)</sup>   |
| (6) その他    | 特になし  |

## VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

- |               |        |
|---------------|--------|
| (1) 解析方法      | 該当資料なし |
| (2) パラメータ変動要因 | 該当資料なし |

## VII-4. 吸収

- |                   |   |
|-------------------|---|
| 1) 絶対的バイオアベイラビリティ | 85%<br>[85.3±10.8%、外国人健康成人 12 名を対象に空腹時にビルダグリプチン 25mg を単回静脈内又は 50mg を単回経口投与し、血漿中未変化体濃度より算出] <sup>11)</sup> |
| 2) 吸収部位           | 該当資料なし  |
| 3) 吸収率            | 85%以上 [[ <sup>14</sup> C]標識ビルダグリプチン 100mg 単回経口投与、外国健康成人、n=4] <sup>9)</sup>                                |
| 4) 腸肝循環           | 該当資料なし  |

## VII-5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ（ラット）

[<sup>14</sup>C]標識ビルダグリプチン 100mg/kg をラットに単回経口投与したときの脳中放射能濃度は検出限界未満であり、血液-脳関門通過性は低いと考えられる。<sup>34)</sup>（「VII-5. (5)その他の組織への移行性」の項参照）

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ（ラット）

[<sup>14</sup>C]標識ビルダグリプチン 750mg/kg を、妊娠 17 日目のラットに単回経口投与したとき、胎児の脳、心臓、肝臓、及び肺に最も高い放射能濃度が認められた（母動物の血中濃度の 3～5 倍）。投与 24 時間後までに、すべての胎児組織及び血中放射能濃度が最高値から 40%～80%低下したが、その値は母動物の血中濃度の 3～12 倍を示した。<sup>35)</sup>

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ（ラット）

[<sup>14</sup>C]標識ビルダグリプチン 150mg/kg を授乳中ラットに単回経口投与したとき、未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められた。AUC<sub>0-24h</sub> 又は AUC<sub>0-inf</sub> に基づく総放射能の乳汁:血漿曝露比は約 4 であり、ラット乳汁中に血漿中より高濃度の未変化体が認められた。<sup>36)</sup>

[<sup>14</sup>C]標識ビルダグリプチンを授乳中ラットに単回経口投与したときの  
乳汁及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng·eq/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·eq·h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·eq·h/mL)
血漿	23,000	2	178,000	181,000
乳汁	56,800	2	708,000	736,000

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識ビルダグリプチン 100mg/kg を単回経口投与したときの組織内濃度は次表のとおりであった。<sup>37)</sup> 放射能濃度は投与 1~4 時間後に腎臓及び肝臓で最高値に達した (血中濃度の 10~30 倍)。投与 24 時間後まで放射能が測定可能であった組織は一部のみであり、48 時間後では、いずれの組織、体液又は臓器中においても放射能は検出されず、組織蓄積性がないことが示された。

組織/臓器	放射能濃度 (µg-eq/g)			
	1h	4h	8h	24h
副腎皮質	14.6±2.18	6.34±0.66	-	-
副腎髄質	BLQ	6.99±1.55	-	-
胆汁	38.1±3.97	46.9±5.97	31.0±6.37	-
血液	BLQ	2.55±0.59	-	-
骨髄	BLQ	10.1±2.33	-	-
脳	BLQ	BLQ	-	-
褐色脂肪	BLQ	7.31±1.20	-	-
結腸壁	BLQ	8.00±2.89	130±23.6	55.3±6.0
精巣上体	NS	2.36±1.45	-	-
食道	35.8±6.42	-	-	-
心臓	-	3.78±0.74	-	-
ハーダー腺	15.1±1.30	7.91±1.61	-	-
腎臓皮質	30.8±1.51	37.6±4.43	29.6±1.01	BLQ
腎臓髄質	27.4±4.78	17.0±5.74	20.7±2.08	8.86±0.58
腎盂	78.3±13.5	47.9±3.20	32.8±3.74	BLQ
肝臓	28.7±1.60	34.6±1.69	26.6±0.77	BLQ
肺	-	6.64±0.91	-	-
筋肉	BLQ	2.76±0.30	-	-
膵臓	14.7±1.47	8.38±1.90	15.3±1.17	-
唾液腺	20.8±1.77	13.5±0.77	19.3±2.22	-
皮膚	BLQ	8.03±0.74	16.3±1.07	BLQ
小腸壁	171±70.8	182±41.8	71.0±18.7	BLQ
脾臓	14.7±0.72	11.0±1.12	-	-
胃上皮	33.7±1.02	9.02±2.34	14.5±1.76	-
胃腺	91.9±13.1	20.4±3.43	23.9±3.30	-
精巣	NS	2.63±0.30	-	-
ブドウ膜	19.1±1.38	12.5±3.61	28.8±6.84	11.0±1.10

平均値 ± 標準偏差、1 時点 1 匹のデータ

-: 目視で放射能が確認されなかったため、画像解析中に標本抽出せず

BLQ: 定量限界未満、NS: 切片を作成しなかった組織

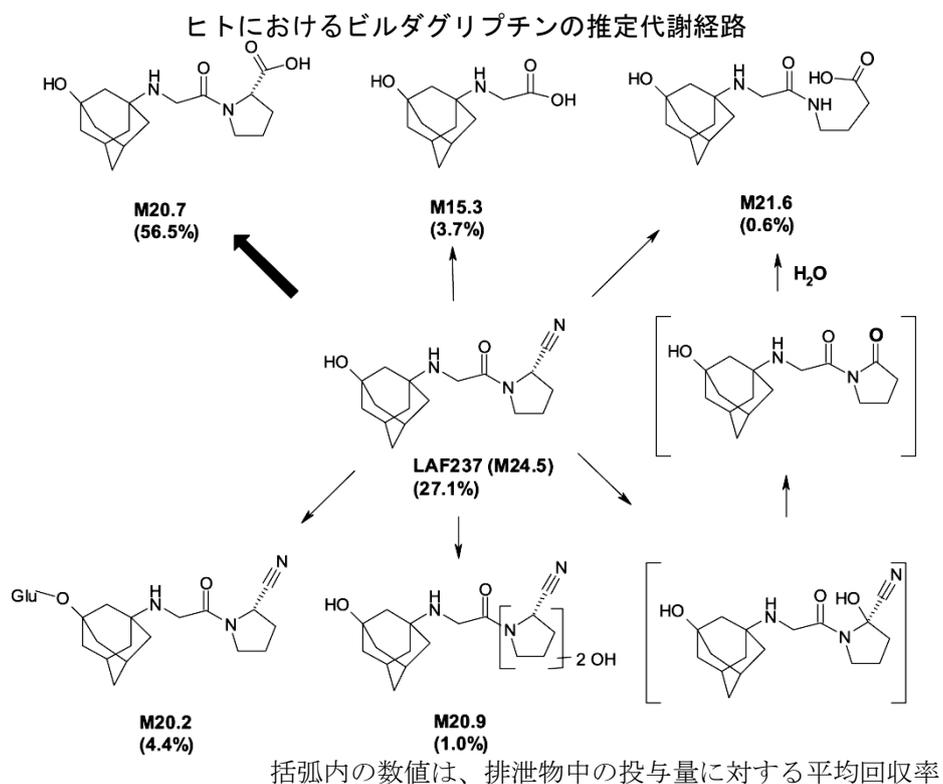
(6) 血漿蛋白結合率

9.3% [*in vitro* ヒト血漿蛋白、 $[^{14}\text{C}]$ 標識ビルダグリプチン濃度 10~10,000ng/mL、限外濾過法]<sup>33)</sup>

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

外国人健康成人 4 例に<sup>14</sup>C標識ビルダグリプチン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体（血漿中全活性性の 25.7%）及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物 M20.7（55.5%）が存在し、その他グルクロン酸抱合体 M20.2（9.3%）及びアミド結合の加水分解代謝物 M15.3（8.1%）が認められた。また、尿及び糞中の主な代謝物は、M20.7（56.5%）であり、その他にグルクロン酸抱合体 M20.2（4.4%）、アミド結合の加水分解代謝物 M15.3（3.7%）が認められた。<sup>9)</sup>



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ビルダグリプチンのヒトにおける主要代謝経路はシアノ基の加水分解物であるカルボン酸代謝物 M20.7 の生成であり、酸化代謝物 (M20.9 及び M21.6) の尿中排泄量は 1.6%程度であったことから、チトクローム P450 の関与は低いことが示唆された。(外国人データ)<sup>9)</sup>

ビルダグリプチンは CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2、3A4 では代謝されなかった。また、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 を阻害せず、CYP1A2、2C8、2B6、2C9、2C19、3A を誘導しなかった。<sup>38~40)</sup>

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果は少ない。[絶対的バイオアベイラビリティは 85%と推定され、尿中回収率 (約 85%) と類似していた。] (「VII-4.1 絶対的バイオアベイラビリティ」、及び「VII-7.排泄」の項参照)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ビルダグリプチンの代謝物 M20.2、M20.7 及び M15.3 の各種 DPP に対する阻害活性を評価した結果、M20.2 はビルダグリプチンと同等のジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害活性を示したが、M20.7 の阻害活性は極めて弱く [IC<sub>50</sub>(Caco-2 細胞 DPP-4): 745 ± 79µM]、M15.3 は阻害活性を示さなかった [IC<sub>50</sub>(Caco-2 細胞 DPP-4): >1,000µM]。[*in vitro* データ]<sup>41)</sup>

M20.2 の各種 DPP に対する阻害活性

由来	M20.2 (IC <sub>50</sub> : µM)
ヒトDPP-4	0.006 ± 0.001
ヒトDPP-2	> 90
ヒトDPP-8	8.0 ± 0.3
ヒトDPP-9	0.5 ± 0.2
ヒトFAPα	24 ± 13
ヒトPEP	25 ± 18

平均値±標準誤差、n=3

FAP : 線維芽細胞活性化タンパク

PEP : プロリルエンドペプチダーゼ

VII-7. 排泄

- 健康成人男子 6 例にビルダグリプチン 50mg を単回経口投与した場合、投与後 36 時間までに未変化体として 22.7%が尿中に排泄され、腎クリアランスは 9.83L/h (164mL/min) であった。ビルダグリプチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。<sup>1)</sup>
- 外国人健康成人男子 4 例に<sup>14</sup>C標識ビルダグリプチン 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 168 時間以内に投与した放射能の 85%が尿中に、15%が糞中に排泄され、総排泄率は 100%であった。尿及び糞中に排泄された未変化体の割合はそれぞれ投与量の 23%及び 5%であった。<sup>9)</sup>

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

排泄率 : 「VII-6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

排泄速度 : 該当資料なし

VII-8. トランスポーターに関する情報

ビルダグリプチンは基底膜側の有機アニオントランスポーター、有機カチオントランスポーター、ペプチドトランスポーター等によって輸送されない。また、P 糖タンパクの輸送基質であることが示されている (みかけの Km 値が 0.5mM 以上)。[*in vitro* データ]<sup>42~45)</sup>

VII-9. 透析等による除去率

外国人血液透析患者 6 例及び健康成人 24 例にビルダグリプチン 100mg を、空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した。<sup>13)</sup>〔透析患者には透析非実施日（投与 1 日目）及び透析実施日\*（投与 4 日目）に投与〕（薬物動態パラメータは「VII-10.2)腎機能障害患者の薬物動態試験」の項参照）

ビルダグリプチンの各薬物動態パラメータは透析非実施日と透析実施日で同程度であった。透析非実施日の  $t_{1/2}$  平均値は、健康被験者よりも長く、被験者間のばらつきが大きかった。また、 $C_{max}$  は約 24%、 $AUC_{0-t}$  は約 42%健康被験者より高かった。ビルダグリプチンは、3~4 時間の透析後、約 3%が透析液中に検出された。

ビルダグリプチンの代謝物 M20.7 の透析非実施日の  $AUC_{0-24h}$  は血液透析患者で健康被験者より 6.7 倍高く、 $C_{max}$  は 8.1 倍高かった。透析によって M20.7 は血漿中濃度が透析前の 50%以下に低下した。

\*ビルダグリプチン投与 4 時間後に血液透析開始

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者における薬物動態試験 (2368 試験、外国人データ)<sup>18)</sup>

外国人高齢被験者 (70 歳以上、健康成人) 20 例及び若年被験者 (18~40 歳、健康成人) 19 例を対象に、ビルダグリプチン 100mg を単回経口投与したときのビルダグリプチンの  $AUC_{0-t}$  及び  $C_{max}$  は、非高齢者に比較してそれぞれ 32%及び 18%高かった。

高齢及び若年被験者にビルダグリプチン 100mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

年齢区分	$t_{max}$ (h)*	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-t}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
高齢被験者 <sup>a)</sup> (≥ 70歳)	1.50 (0.50-6.00)	578±179	3056±696	2.47±0.94
若年被験者 <sup>b)</sup> (18~40歳)	2.00 (0.50-5.00)	488±113	2318±355	2.17±0.62

平均値±標準偏差、\*中央値 (最小-最大)、平均年齢:a)75 ± 3.4、b)33 ± 7.1

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

## 2) 腎機能障害患者の薬物動態試験

### ①単回投与試験 (2337 試験、外国人データ) <sup>13)</sup>

外国人腎機能障害患者及び健康成人にビルダグリプチン 100mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較検討した。軽度、中等度、重度及び血液透析を受けている末期腎疾患（透析非実施日）の腎機能障害患者におけるビルダグリプチンの AUC<sub>0-t</sub> は、健康被験者に比べてそれぞれ 101%、31%、133%及び 42%上昇し、C<sub>max</sub> はそれぞれ 66%、8%、56%及び 24%上昇した。健康被験者に比べて腎機能障害患者ではビルダグリプチンの腎クリアランス (CL<sub>R</sub>) が低下し、腎クリアランスと腎機能障害の程度との間に相関関係が認められたが、ビルダグリプチンの曝露量と腎機能障害の程度との間には明らかな相関関係は認められなかった。

#### 外国人腎機能障害患者及び健康成人にビルダグリプチン 100mg を単回投与したときのビルダグリプチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与群	t <sub>max</sub> (h)*	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>R</sub> (L/h)
健康被験者 <sup>a)</sup>	1.00 (0.50-2.00)	477±114	1872±461	3.95±1.82	12.36±3.36
軽度腎機能障害患者 <sup>b)</sup>	1.50 (1.50-2.00)	792±229	3764±967	2.83±0.76	6.06±2.71
中等度腎機能障害患者 <sup>b)</sup>	1.25 (0.50-2.00)	514±279	2451±1343	3.89±1.64	5.98±4.21
重度腎機能障害患者 <sup>b)</sup>	1.00 (0.50-4.00)	745±235	4363±2069	3.55±0.35	1.44±0.75
末期腎疾患患者(A) <sup>b)</sup>	1.50 (1.50-3.00)	591±166	2656±532	8.05±6.26	—
末期腎疾患患者(B) <sup>b)</sup>	1.50 (1.00-1.50)	638±180	2871±701	5.64±1.33	—

平均値±標準偏差、\*中央値（最小-最大）、a)n=24、b)n=6

(A) ; 透析非実施日（投与1日目）、(B) ; 透析実施日（投与4日目）

腎機能はクレアチニンクリアランスで健康被験者 (> 80mL/min、24例)、軽度 (50~80mL/min、6例)、中等度 (30~50mL/min、6例)、重度 (30mL/min未満、6例) に分類した。

ビルダグリプチンの代謝物 M20.7 の AUC<sub>0-24h</sub> は、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析を受けている末期腎疾患（透析非実施日）で健康被験者より 1.7 倍、2.6 倍、6.1 倍、6.7 倍高く、C<sub>max</sub> は 1.6 倍、2.4 倍、5.4 倍、8.1 倍高かった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2 型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」である。

### ②反復投与試験 (2115 試験、外国人データ) <sup>48)</sup>

外国人腎機能障害患者及び健康成人 93 例にビルダグリプチン 50mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態を比較検討した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者におけるビルダグリプチンの C<sub>max</sub> は健康成人と比較して約 1.37、1.32 及び 1.36 倍に増加し、AUC<sub>0-24</sub> はそれぞれ約 1.40、1.71 及び 2.00 倍に増加した。

ビルダグリプチンの代謝物 M20.7 の C<sub>max</sub> は健康成人と比較して軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で、約 1.57、2.56、及び 5.55 倍、AUC<sub>0-24</sub> は 1.66、3.20、7.30 倍に増加した。グルクロン酸抱合体 M20.2 の C<sub>max</sub> は健康成人と比較して軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で約 1.13、1.60、及び 3.00 倍、AUC<sub>0-24</sub> は約 1.35、2.69 及び 7.25 倍に増加した。腎機能障害患者ではビルダグリプチン及び代謝物の曝露量が増加し、特に代謝物で高い増加率を示した。

腎機能はクレアチニンクリアランスで健康被験者 (> 80mL/min)、軽度 (50~80mL/min)、中等度 (30~50mL/min)、重度 (30mL/min 未満) に分類した。

3) 肝機能障害患者の薬物動態試験 (2336 試験、外国人データ) <sup>12)</sup>

外国人肝機能障害患者及び健康成人にビルダグリプチン 100mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較した。軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるビルダグリプチンの AUC<sub>0-t</sub> は、健康被験者と比べてそれぞれ 20% 及び 8% 低下し、C<sub>max</sub> は約 25% 低かった。重度肝機能障害患者では AUC<sub>0-t</sub> は 22% 上昇し、C<sub>max</sub> は健康被験者と同程度であった。

外国人肝機能障害患者及び健康成人にビルダグリプチン 100mg を単回投与したときのビルダグリプチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与群	t <sub>max</sub> (h)*	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
健康被験者 <sup>a)</sup>	1.25 (1.00-3.00)	675±263	2567±428	2.01±0.50
軽度肝機能障害患者 <sup>a)</sup>	1.25 (1.00-2.00)	497±229	2076±514	4.92±4.86
中等度肝機能障害患者 <sup>a)</sup>	1.00 (0.50-3.00)	512±166	2411±740	3.08±1.59
重度肝機能障害患者 <sup>b)</sup>	2.04 (1.00-4.00)	632±247	3322±1472	2.40±0.25

平均値±標準偏差、\*中央値(最小-最大)、a)n=6、b)n=4

肝機能障害はChild-Pughスコアで軽度(スコア5~6)、中等度(スコア7~9)、重度(スコア10~12)に分類した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1日1回朝に投与することができる。」である。

VII-11. その他

特になし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	なし
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p><b>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</b></p><p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p><p>2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病の患者 [インスリンの適用である。]</p><p>2.3 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]</p><p>2.4 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリンの適用である。]</p></div> <p><b>（解説）</b></p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられる。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴を有する患者には、本剤の投与を避ける。</p> <p>2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であるため、本剤の投与を避ける。</p> <p>2.3 国内臨床試験では、本剤投与により肝機能障害が悪化するリスクは示唆されておらず、重篤な肝機能障害の報告はみられていないが、肝酵素の上昇を含む非重篤な肝機能異常が報告されている。また、国内市販後及び外国では重篤な肝機能障害が報告されている。 したがって、肝機能障害のある患者に本剤を投与した場合には肝機能障害が悪化するおそれがあり、特に、重度の肝機能障害[劇症肝炎、肝硬変 (Child-Pugh Class C) 等]のある患者では肝機能障害が悪化した場合のリスクが高いと考えられることから、安全性を考慮し禁忌としている。</p> <p>2.4 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者に対しては、インスリンによる血糖管理が望まれるため、本剤の投与を避ける。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.2、11.1.3 参照〕
- 8.2 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヶ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。〔11.1.1 参照〕
- 8.3 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔11.1.5 参照〕
- 8.4 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- 8.5 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。〔11.1.3 参照〕
- 8.6 本剤と GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

（解説）

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分な説明を行う。一般的に、低血糖症状としては、発汗、振戦、動悸、不安感、判断力低下、眠気、意識障害、痙攣、昏睡などが認められる。これらの症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行う。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖が認められた場合にはブドウ糖を投与する。〔「VIII-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照〕
- 8.2 本剤による肝機能障害の発現時期に一定の傾向は認められていないが、外国で本剤投与開始約 9 ヶ月後に肝酵素の上昇が認められた症例が報告されている。本剤投与による肝機能障害のリスクを最小化するために、患者の来院間隔を踏まえ、本剤投与開始前、本剤投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヶ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を実施する。
- 8.3 国内市販後及び外国で急性膵炎の症例が報告されている。持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「VIII-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照〕
- 8.4 「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン(日本糖尿病学会編集、改訂第 2 版)」では、薬物治療の効果を判断する時期について、治療変更後は約 2~3 ヶ月経過を観察し、改善がなければ再度変更することとしている。また、「糖尿病治療ガイド 2010 (日本糖尿病学会編集)」では、生活指導と薬物治療によっても血糖コントロール不可の状態が改善されず 3 ヶ月以上続く場合は、専門医に紹介するか専門医の助言を受けることとしている。以上を踏まえ、本剤を 3 ヶ月投与しても効果不十分な場合には他の治療法への変更を考慮する。
- 8.5 本剤投与により、低血糖及び低血糖症状が起こるおそれがあることから、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与する際には注意する。
- 8.6 記載どおり

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全（NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者

使用経験がなく安全性が確立していない。

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.3 参照]

9.1.3 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。 [11.1.6 参照]

(解説)

9.1.1 国内外の臨床試験の結果から、心不全患者に対するリスクは示唆されていないが、ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）の心機能分類によるクラスⅢ及びⅣのうっ血性心不全を有する患者に対する使用経験がないことから、経過を十分に観察しながら慎重に投与する。

なお、これらの患者に対しては、安全性を考慮して 50mg1 日 1 回投与で開始することが望ましいと考えられる。

9.1.2 脳下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンや副腎皮質から分泌されるコルチゾール等に血糖上昇作用があるため、これらの分泌不全により低血糖が起こりやすくなる。

食事が少ない、食事時間の遅れなどは低血糖を起こしやすくするため、食事の量・間隔に対する配慮が必要である。

通常より運動量・労働量が多い、あるいは空腹時に激しい運動を行った場合は低血糖が起こりやすくなる。

アルコールは肝臓での糖新生を抑制するので、日頃炭水化物を控えているために肝臓のグリコーゲン貯蓄が減少している糖尿病患者では、食事を摂取せずに大量飲酒すると低血糖が起こりやすくなる。酩酊状態では低血糖症状が見分けられないことや、大量飲酒を習慣にしている患者では低血糖時に肝臓からのグルコース放出が抑制され、遷延性の重症低血糖に至るおそれがある。

9.1.3 本剤投与時に発現した腸閉塞の報告では、腹部手術の既往や腸閉塞の既往をもつ症例が認められている。そのため、腹部手術の既往や腸閉塞の既往をもつ患者には慎重に投与する必要がある。〔「VIII-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照〕

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者

用法及び用量の調節を行うこと。 [7.、16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 国内外の臨床試験の結果から、腎機能が正常な患者及び軽度の腎機能障害のある患者では良好な忍容性と安全性が確認されている。また、海外臨床試験において、中等度又は重度の腎機能障害のある患者に対して本剤 50mg1 日 1 回投与の有効性及び安全性が確認されている。<sup>50)</sup>しかし、本剤（未変化体）の主な消失経路は代謝であり、腎排泄ではないものの、腎機能障害を有する患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、「中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者」に対する用法及び用量は 50mg1 日 1 回朝に投与するなど、慎重に投与すること。〔「V-4.用法及び用量に関連する注意」、「VII-10.特定の背景を有する患者」の項参照〕

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害が悪化するおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害が悪化するおそれがある。

(解説)

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者に対する投与は禁忌である。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者においても、本剤投与により肝機能障害が悪化するおそれがあることから、経過を十分に観察しながら慎重に投与する。

なお、これらの患者に対しては、安全性を考慮して 50mg1 日 1 回投与で開始することが望ましいと考えられる。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。

(解説)

9.5 動物実験（ラット及びウサギ）で、受胎能、生殖能及び初期胚発生への影響及び催奇形性は認められなかったが、妊娠中ラットで、胎児の脳、心臓、肝臓、及び肺に高い濃度（母動物の血中濃度の3～5倍）で移行することが確認された。また、妊娠中ウサギにおいて、胎児組織中にビルダグリプチンが検出されたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

9.6 授乳中のラットで、ビルダグリプチンが血漿中濃度を超える濃度（約4倍）で乳汁中に分泌されたことが確認されている。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること（「Ⅶ-5.(3)乳汁への移行性」の項参照）。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

記載どおり

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。  
一般に生理機能が低下している。

記載どおり

<参考>

外国臨床試験で、高齢者（70歳以上）に本剤 100mg を単回経口投与したときの AUC 及び C<sub>max</sub> は、非高齢者（18～40歳）に比較してそれぞれ 32%及び 18%増加する傾向が認められた（「VII-10.特定の背景を有する患者」の項参照）。

一方、国内臨床試験では本剤 100mg/日投与での有害事象発現率は非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）で同程度であり、高齢者における有害事象の発現状況に特定の傾向は認められなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1日 2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1日 1回朝に投与することができる。」である。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は 23%であった。  
[16.5.1 参照]

(解説)

外国人健康成人 4例に[<sup>14</sup>C]標識ビルダグリプチン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、本剤は主として代謝によって消失し、主代謝反応はシアノ基の加水分解（投与量の 56.5%）であった。また、尿中及び糞中に排泄された未変化体の割合はそれぞれ投与量の 23%及び 5%であった。（「VII-6.代謝」、「VII-7.排泄」の項参照）

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「2型糖尿病」、用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1日 2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1日 1回朝に投与することができる。」である。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する 薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系 及びスルホニルウレ ア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻 害剤 速効型インスリン分 泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 イメグリミン等 β-遮断剤 サリチル酸剤 MAO 阻害剤 フィブラート系薬剤等 [11.1.3参照]	低血糖症状が起こるおそ れがある。血糖値、その 他患者の状態を十分に観 察しながら投与するこ と。特に、スルホニルウ レア剤又はインスリン製 剤と併用する場合、低血 糖のリスクが増加するた め、これらの薬剤の減量 を検討すること。	血糖降下作用の 増強による。
血糖降下作用を減弱する 薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値が上昇してコント ロール不良になるおそれ がある。血糖値、その他 患者の状態を十分に観察 しながら投与すること。	血糖降下作用の 減弱による。
アンジオテンシン変換酵 素阻害剤 [11.1.2参照]	アンジオテンシン変換酵 素阻害剤を併用している 患者では、併用していな い患者に比べて血管浮腫 の発現頻度が高かったと の報告がある。	機序は不明であ る。

## (解説)

血糖降下作用を増強する薬剤：本剤と併用した場合、本剤の血糖降下作用が増強され、低血糖症状が発現しやすくなるおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する際には、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため特に注意し、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討した上で慎重に投与する。〔「Ⅷ-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照〕

血糖降下作用を減弱する薬剤：本剤と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され、血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤：外国臨床試験において、本剤100mg/日投与時の血管浮腫発現率が全体ではプラセボ群と同程度であったものの、ACE阻害剤併用群の発現率0.53%（13/2456例）がプラセボ群での発現率0.23%（1/430例）より高かったと報告されている。

## VIII-8. 副作用

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 肝炎、肝機能障害（いずれも頻度不明）

ALT 又は AST の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがある。ALT 又は AST 等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。〔8.2 参照〕

###### 11.1.2 血管浮腫（頻度不明）

アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。〔10.2 参照〕

###### 11.1.3 低血糖（頻度不明）

低血糖があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はにより低血糖が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔8.1、8.5、9.1.2、10.2、17.1 参照〕

###### 11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

###### 11.1.5 急性膵炎（頻度不明）

持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔8.3 参照〕

###### 11.1.6 腸閉塞（頻度不明）

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔9.1.3 参照〕

###### 11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

###### 11.1.8 類天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (解説)

##### 11.1.1 肝炎、肝機能障害

国内臨床試験では重篤な肝機能障害は認められなかったが、外国で肝炎を含む重篤な肝機能障害が報告されていることから記載した。なお、国内市販後においても重篤な肝機能障害が報告されている。〔「VIII-5.重要な基本的注意とその理由」の項参照〕

急性肝炎の自覚的症状としては、発熱、食欲不振、全身けん怠感、腹痛、嘔気・嘔吐、尿が濃染（褐色尿）、黄疸等がみられ、他覚的症状として発熱、黄疸、肝腫大、肝の圧痛等が認められる。検査所見として血清 AST (GOT)、ALT (GPT) の著しい上昇と血清ビリルビン値（直接型優位）の上昇が認められ、薬剤性肝炎では好酸球増多が認められる。薬剤性肝炎の発現時期は総じて4～8週間以内との報告がある一方、個々の薬剤により発現時期が異なることも報告されている。

また、肝機能障害の重篤化を防ぐため、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する。なお、外国で本剤投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されている。肝機能検査値の異常だけでなく、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた患者では再発時のリスクが高いと考えられることから、これらの症状が認められた患者に対しては、本剤投与中止後に回復した場合でも再投与しない。

### 11.1.2 血管浮腫

国内臨床試験では血管浮腫は認められなかったが、国内市販後及び外国で重篤な血管浮腫が報告されている。また、外国臨床試験でアンジオテンシン変換酵素阻害剤併用例での発現率がプラセボより高かったと報告されている。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

血管浮腫は発作性に皮膚及び皮下組織、ときに粘膜に起こる局所性の浮腫性腫脹であり、通常速やかに消失する。浮腫の多くは眼瞼、口唇、陰部に生じやすいが、舌や喉頭などに生じた場合には気道閉塞による呼吸困難を生じ、生命に危険を及ぼすことがある。

### 11.1.3 低血糖

国内臨床試験では重篤な低血糖症は認められなかったが、国内市販後及び外国で重篤な低血糖症が報告されている。また、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症の報告が集積されていることから、本剤とスルホニルウレア剤を併用する場合には特に注意し、スルホニルウレア剤の減量を検討した上で慎重に投与する。なお、国内臨床試験での低血糖症の発現率は 0.9% (10/1128 例) であり、そのうち本剤をスルホニルウレア剤に追加投与した試験における低血糖症の発現率は 2.6% (4/155 例) であった。〔「VIII-5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII-7.(2)併用注意とその理由」の項参照〕低血糖症状としては、発汗、振戦、動悸、不安感、判断力低下、眠気、意識障害、痙攣、昏睡などが認められる。これらの症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行う。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖が認められた場合にはブドウ糖を投与する。

### 11.1.4 横紋筋融解症

国内市販後に重篤な横紋筋融解症が報告されている。

横紋筋融解症の自覚症状として、筋痛、しびれ、腫脹が生じ、筋壊死の結果として脱力、赤褐色尿（ミオグロビン尿）が生じる。また、血中に流出したミオグロビンにより腎臓が障害されると無尿、乏尿、浮腫が生じる。これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.5 急性膵炎

国内臨床試験では急性膵炎は認められなかったが、国内市販後及び外国で急性膵炎の症例が報告されている。

急性膵炎は上腹部の激痛発作で発症し、悪心、嘔吐を伴うことが多い。これらの初期症状があらわれた場合には投与を注意し、適切な処置を行うこと。〔「VIII-5.重要な基本的注意とその理由」の項参照〕

### 11.1.6 腸閉塞

国内市販後に重篤な腸閉塞が報告されている。

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「VIII-6.(1)合併症・既往歴等ある患者」の項参照〕

### 11.1.7 間質性肺炎

国内市販後に間質性肺炎が報告されている。

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### 11.1.8 類天疱瘡

国内市販後に類天疱瘡が報告されている。

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	—	血小板数減少	—
神経系障害	めまい、振戦	頭痛	—
心臓障害	動悸	—	—
血管障害	—	高血圧	—
胃腸障害	便秘、腹部膨満、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加	鼓腸、上腹部痛、腹部不快感、胃炎、悪心、下痢、消化不良、胃食道逆流性疾患	—
肝胆道系障害	—	ALT増加、AST増加、 $\gamma$ -GTP増加、ALP増加	胆嚢炎
筋骨格系障害	—	関節痛	—
皮膚障害	多汗症	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹	皮膚剥脱、水疱、皮膚血管炎
その他	空腹、無力症、血中CK増加、血中CK-MB増加	CRP増加、末梢性浮腫、体重増加、悪寒	—

注意 1) 副作用の発現頻度については、国内臨床試験成績に基づき分類した。

注意 2) 湿疹、発疹、めまい、腹部不快感、そう痒症については、国内臨床試験で認められた類似の副作用を併合して頻度を算出した。

エクア錠の国内臨床試験における副作用一覧

(国内 1202、1301、1302、1303、1303E1、1304 及び 1308 試験での副作用発現頻度)

安全性評価例数	1128
副作用発現例数	290
副作用発現率	25.7%

副作用発現例数(発現率)	n	(%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>7</b>	<b>(0.6)</b>
貧血	4	(0.4)
低色素性貧血	1	(0.1)
白血球増加症	1	(0.1)
リンパ球減少症	1	(0.1)
<b>心臓障害</b>	<b>19</b>	<b>(1.7)</b>
急性心筋梗塞	1	(0.1)
心房細動	3	(0.3)
動悸	11	(1.0)
上室性期外収縮	2	(0.2)
心室性期外収縮	3	(0.3)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>6</b>	<b>(0.5)</b>
突発難聴	1	(0.1)
耳鳴	2	(0.2)
回転性めまい	2	(0.2)
頭位性回転性めまい	1	(0.1)
<b>内分泌障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.1)</b>
甲状腺機能低下症	1	(0.1)
<b>眼障害</b>	<b>13</b>	<b>(1.2)</b>
眼瞼痙攣	1	(0.1)
糖尿病網膜症	3	(0.3)
緑内障	1	(0.1)
涙液分泌低下	1	(0.1)
網膜変性	1	(0.1)
網膜裂孔	1	(0.1)
網膜症	1	(0.1)
霧視	5	(0.4)
<b>胃腸障害</b>	<b>85</b>	<b>(7.5)</b>
腹部不快感	3	(0.3)
腹部膨満	11	(1.0)
上腹部痛	6	(0.5)
結腸ポリープ	6	(0.5)
便秘	36	(3.2)
下痢	6	(0.5)
腸憩室	2	(0.2)
口内乾燥	1	(0.1)
消化不良	4	(0.4)
心窩部不快感	1	(0.1)
硬便	1	(0.1)
鼓腸	7	(0.6)
胃炎	6	(0.5)
胃十二指腸潰瘍	1	(0.1)
胃食道逆流性疾患	2	(0.2)
歯肉炎	1	(0.1)
血便排泄	1	(0.1)
痔核	1	(0.1)
イレウス	1	(0.1)
悪心	7	(0.6)

副作用発現例数(発現率)	n	(%)
脾臓障害	1	(0.1)
歯周炎	1	(0.1)
口内炎	2	(0.2)
歯痛	1	(0.1)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>62</b>	<b>(5.5)</b>
無力症	22	(2.0)
胸部不快感	3	(0.3)
胸痛	1	(0.1)
悪寒	2	(0.2)
顔面浮腫	1	(0.1)
疲労	4	(0.4)
空腹	34	(3.0)
易刺激性	1	(0.1)
倦怠感	1	(0.1)
非心臓性胸痛	3	(0.3)
末梢性浮腫	8	(0.7)
口渇	1	(0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>8</b>	<b>(0.7)</b>
胆道仙痛	1	(0.1)
胆嚢ポリープ	1	(0.1)
肝機能異常	4	(0.4)
脂肪肝	1	(0.1)
肝障害	1	(0.1)
<b>免疫系障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.1)</b>
季節性アレルギー	1	(0.1)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>9</b>	<b>(0.8)</b>
気管支炎	1	(0.1)
膀胱炎	1	(0.1)
憩室炎	1	(0.1)
歯肉膿瘍	1	(0.1)
感染性皮膚嚢腫	1	(0.1)
食道カンジダ症	1	(0.1)
口腔ヘルペス	1	(0.1)
慢性中耳炎	1	(0.1)
咽頭炎	1	(0.1)
<b>臨床検査</b>	<b>94</b>	<b>(8.3)</b>
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(0.4)
血中アマラーゼ増加	20	(1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	16	(1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16	(1.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(0.3)
血中カリウム増加	2	(0.2)
血中尿素増加	1	(0.1)
血中尿酸増加	1	(0.1)
C-反応性蛋白増加	8	(0.7)
心筋酵素増加	4	(0.4)

副作用発現例数(発現率)	n	(%)
心電図QT延長	2	(0.2)
心電図ST部分上昇	1	(0.1)
心電図T波逆転	1	(0.1)
好酸球数増加	1	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(0.4)
ヘモグロビン減少	1	(0.1)
肝酵素上昇	3	(0.3)
リパーゼ増加	13	(1.2)
肝機能検査異常	1	(0.1)
リンパ球数減少	1	(0.1)
好中球数増加	1	(0.1)
便潜血	1	(0.1)
便潜血陽性	1	(0.1)
膵酵素増加	1	(0.1)
血小板数減少	4	(0.4)
血小板数増加	1	(0.1)
総蛋白増加	1	(0.1)
尿中蛋白陽性	1	(0.1)
尿中ウロビリノーゲン増加	2	(0.2)
体重減少	2	(0.2)
体重増加	2	(0.2)
白血球数減少	3	(0.3)
白血球数増加	3	(0.3)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>14</b>	<b>(1.2)</b>
食欲減退	1	(0.1)
高カリウム血症	1	(0.1)
高リン酸塩血症	1	(0.1)
高尿酸血症	2	(0.2)
低血糖症	10	(0.9)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>15</b>	<b>(1.3)</b>
関節痛	3	(0.3)
側腹部痛	1	(0.1)
筋痙縮	3	(0.3)
筋緊張	1	(0.1)
筋力低下	2	(0.2)
筋肉痛	3	(0.3)
変形性関節症	1	(0.1)
四肢痛	2	(0.2)
<b>良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>5</b>	<b>(0.4)</b>
皮膚良性新生物	1	(0.1)
軟部組織の良性新生物	1	(0.1)
食道癌	1	(0.1)
甲状腺癌	2	(0.2)
<b>神経系障害</b>	<b>45</b>	<b>(4.0)</b>
脳出血	1	(0.1)
意識レベルの低下	1	(0.1)
糖尿病性自律神経ニューロパチー	1	(0.1)
浮動性めまい	17	(1.5)
体位性めまい	1	(0.1)

副作用発現例数(発現率)	n	(%)
頭痛	6	(0.5)
感覚鈍麻	3	(0.3)
肋間神経痛	1	(0.1)
精神的機能障害	1	(0.1)
末梢性ニューロパチー	2	(0.2)
錯感覚	1	(0.1)
傾眠	1	(0.1)
失神	1	(0.1)
一過性脳虚血発作	1	(0.1)
振戦	13	(1.2)
三叉神経痛	1	(0.1)
第7脳神経麻痺	1	(0.1)
第6脳神経麻痺	1	(0.1)
<b>精神障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.2)</b>
欲求不満	1	(0.1)
気力低下	1	(0.1)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>7</b>	<b>(0.6)</b>
血尿	1	(0.1)
頻尿	2	(0.2)
蛋白尿	2	(0.2)
腎嚢胞	2	(0.2)
<b>呼吸器, 胸郭および縦隔障害</b>	<b>5</b>	<b>(0.4)</b>
喘息	1	(0.1)
胸水	1	(0.1)
アレルギー性鼻炎	2	(0.2)
咽喉刺激感	1	(0.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>45</b>	<b>(4.0)</b>
冷汗	3	(0.3)
皮膚炎	2	(0.2)
薬疹	2	(0.2)
湿疹	5	(0.4)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.1)
貨幣状湿疹	1	(0.1)
多形紅斑	1	(0.1)
多汗症	15	(1.3)
皮膚疼痛	1	(0.1)
そう痒症	5	(0.4)
全身性そう痒症	1	(0.1)
乾癬	1	(0.1)
発疹	3	(0.3)
脂漏性皮膚炎	1	(0.1)
皮膚腫脹	1	(0.1)
皮膚潰瘍	1	(0.1)
蕁麻疹	3	(0.3)
乾皮症	1	(0.1)
<b>血管障害</b>	<b>6</b>	<b>(0.5)</b>
ほてり	1	(0.1)
高血圧	5	(0.4)

国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J version 14.1) の基本語を使用し表示した。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
VIII-10. 過量投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>13. 過量投与</b> <b>13.1 処置</b> 本剤は血液透析により除去されない。</p> </div> <p>(解説) 外国人透析患者を対象とした試験において、本剤は血液透析によって除去されないことが示されている（「VII-9.透析等による除去率」の項参照）。</p>
VIII-11. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>14. 適用上の注意</b> <b>14.1 薬剤交付時の注意</b> PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p> </div> <p>(解説) PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。</p>
VIII-12. その他の注意	<p>(1) 臨床使用に基づく情報 設定されていない</p> <p>(2) 非臨床試験に基づく情報</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>15. その他の注意</b> <b>15.2 非臨床試験に基づく情報</b> <b>15.2.1</b> マウスを用いた104週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日（50mg/1日2回用量でのヒト曝露量（AUC）の199倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000mg/kg/日群の雌及び250mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。 <b>15.2.2</b> カニクイザルの13週間経口投与毒性試験において、50mg/1日2回用量でのヒト曝露量（AUC）に相当する5mg/kg/日以上の用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変（5mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80mg/kg/日以上で壊死等）が報告されている。 また、カニクイザルの他の経口投与毒性試験において、20mg/kg/日以上の用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ（LDH、CK、ALT及びAST）の上昇、体温低下、血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40mg/kg/日以上の用量で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。 なお、同様の毒性所見は他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。</p> </div> <p>(解説) <b>15.2.1</b> 乳腺腺癌については、マウス乳腺の遺伝子発現解析において乳腺におけるホルモンレベルの変化を示唆する遺伝子発現の変動が認められていることから、下垂体－生殖器系を介したホルモンバランスの乱れが原因と考えられる。これはヒトへの外挿性のない発現機序であるとの報告がある。 また、血管肉腫については、その発生部位がマウスで自然発生の血管肉腫がみられる器官（肝臓、脾臓、子宮など）に限られていること、ヒトにおける血管肉腫の発生は極めて稀であること、及び血管肉腫の発生に対して十分な安全域が認められていることから、ヒトでのリスクは極めて低いと考えられる（「IX-2.(4)がん原性試験」の項参照）。</p>

15.2.2 皮膚病変については、交感神経刺激及び血管収縮による虚血に関連した変化と考えられ、サル特異的に発現する可能性も示唆されている。急性毒性徴候には明確な用量依存性はみられず、個体間較差の大きな事象であることが確認されている。いずれの所見も発現機序の詳細は不明である。

なお、その他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）又はヒトにおいて、同様の毒性徴候の発現は報告されていない（「IX-2.(7)その他の特殊毒性」の項参照）。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスにビルダグリプチン 2000mg/kg を単回経口投与したとき、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は認められなかった。

イヌを用いた漸増単回及び反復経口投与試験の中で一般状態の観察を通して中枢神経系に及ぼす影響を評価した。75mg/kg/日投与では 10 例中 3 例が投与 4~5 日後に瀕死のため切迫殺を行った。これらの動物では投与初日から自発運動の低下が認められ、ビルダグリプチンの中枢神経系への影響が疑われる一般状態の変化が観察されたが、生存動物では中枢神経系に著しい影響を及ぼさなかった。

##### 2) 呼吸系に及ぼす影響

イヌにビルダグリプチンを 45mg/kg の用量まで単回投与した結果、呼吸系には影響を及ぼさなかった。

##### 3) 心血管系に及ぼす影響

###### ① *In vitro* 試験

hERG 電流に対するビルダグリプチンの無作用量は 1mM と推定された。

SCN5A (電位依存性ナトリウムチャネル) 内向き電流に対する IC50 値は 365.8µM であった。

ウサギのプルキンエ線維において、ビルダグリプチンは 100µM までは活動電位パラメータに影響を及ぼさなかったが、50%再分極時活動電位持続時間は 1 及び 3mM、90%再分極時活動電位持続時間は 0.3 及び 1mM で有意に短縮した。最大脱分極速度及び静止膜電位は 1 及び 3mM、活動電位振幅は 1mM 以上で有意に減少した。

ウサギの摘出灌流心臓において、ビルダグリプチンにより活動電位持続時間の短縮が 90µM 以上、心室内伝導遅延が 900µM 以上で認められた。

###### ② *In vivo* 試験

動物種	性別/ 動物数	投与量：mg/kg/日 (投与経路)	パラメータ	試験結果
イヌ	雌雄3	5→15→45 (経口)	血圧、心拍数、 心電図	影響なし。
イヌ	雌10	5→15→35→75 →40→75 (経口)	血圧、心拍数、 心電図	35mg/kg/日 以上で洞性 頻脈。 75→40→75mg/kg/日 で 心室性期外収縮、QRS波 増幅、S波増幅、ST上昇 及びT波増高。 75mg/kg/日の10例中1例 で心室細動が死因と考え られる死亡。
イヌ	雌6	15→35、70 (徐放 性製剤) →35 (速 放性製剤) (経口)	血圧、心拍数、 心電図	影響なし。
サル	雄4	40→80→160→240 160：4例 240：2例	血圧、心拍数、 心電図	40mg/kg/日 以上で一過 性の血圧上昇及び心拍数 増加、並びに4例中1例に 単発の心室性期外収縮。

(3) その他の薬理試験

ビルダグリプチン (10 $\mu$ M) は、ATP-感受性 K<sup>+</sup>チャンネル (スルホニルウレア受容体) を含む 84 種類のイオンチャンネル及び受容体に対して明らかな親和性を示さなかった。また、ビルダグリプチン (50 $\mu$ M) は、マウス骨髄細胞及び T 細胞の増殖に影響を及ぼさず、混合リンパ球反応によるヒト末梢血単核球 (PBMC) の増殖に対しても軽微な阻害であった。さらに、フィトヘマグルチニン刺激による PBMC の増殖に対するビルダグリプチンの IC<sub>50</sub> 値は 10 $\mu$ M 以上と推定された。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	動物数/性/群	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス (ICR)	経口	5	0、500、1000、2000	>2000
ラット (Wistar)	経口	5	0、500、1000、2000	>2000

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験では、本薬投与に関連した死亡はみられず、一般状態及び剖検においても異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間+ 休薬期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	動物数/ 性/群	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス (ICR)	13週間	経口	0、50、250、750、1500	10	250
ラット (Wistar)	13+4週間	経口	0、50、250、900、1500	10	50
	26+4週間	経口	0、25、150、900	20	25
イヌ (ビーグル)	13+4週間	経口	0、5、25、75→50 (投与18日に減量)	3	雄：5 雌：<5
	26+4週間	経口	0、5、15、60→50→40 (投与15日、59日に減量)	4	<5
	52+4週間	経口	0、5、15、40	4	5

1) マウス

13 週間反復投与毒性試験において、死亡は認められなかった。1500mg/kg/日群の雌で卵巣重量の減少、750mg/kg/日以上群で子宮重量の減少がみられた。病理組織学的検査では、1500mg/kg/日群で肺のごく軽度の限局性泡沫状マクロファージ集簇が、1500mg/kg/日群の雌で子宮腺のサイズ/数の減少が認められた。

2) ラット

13 週間反復投与毒性試験において、死亡は認められなかった。900mg/kg/日群の雄で体重及び摂餌量の低下がみられたが、休薬による回復性が認められた。病理組織学的検査では、250mg/kg/日以上群の肺で肺胞の泡沫状マクロファージ集簇の増加がみられたが、休薬による回復性が認められた。

追加試験として 13 週間反復投与毒性試験(0、1500mg/kg/日、経口投与)を実施した結果、本薬投与による死亡が認められた。体重及び摂餌量の低下がみられたが、雌の摂餌量を除き、休薬による回復性が認められた。血液学的検査では、赤血球数・赤血球分布幅(RDW)の増加、平均赤血球容積(MCV)・平均赤血球色素量(MCH)・平均赤血球色素濃度(MCHC)の低下、白血球数・好中球数・リンパ球数の増加がみられた。病理組織学的検査では、肺で泡沫状マクロファージ集簇が認められた。

26 週間反復投与毒性試験において、死亡は認められなかった。900mg/kg/日群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。血液学的検査では、150mg/kg/日以上群で赤血球数の増加、MCV・MCH の低下、900mg/kg/日群で白血球数・リンパ球数・RDW の増加、MCHC の低下、好中球数の増加(雄)がみられ、MCV、MCH、RDW の変化を除き回復性が認められた。病理組織学的検査では、150mg/kg/日以上群の肺で泡沫状マクロファージの集簇の

発現頻度の増加、腸間膜リンパ節で類洞の赤血球貯留及び腸間膜血管の炎症が認められた。

### 3) イヌ

13週間反復投与毒性試験において、75mg/kg/日群の雌1例の死亡が認められた。5mg/kg/日群の雌で下痢及び粘液便、25mg/kg/日群の雌雄で糞便異常（下痢、粘液便、血便）及び嘔吐、75mg/kg/日群で自発運動の減少、運動失調、正向反射障害、歩行異常、振戦、横臥、眼瞼下垂、糞便異常、流涎又は嘔吐が、50mg/kg/日に減量後、糞便異常、流涎、及び嘔吐が観察された。剖検では、75→50mg/kg/日群の雌1例（死亡例）及び雄1例（回復性試験群生存例）で腸重積（十二指腸の胃・幽門腺領域への部分的重積）が認められた。病理組織学的検査では、25mg/kg/日群の雌及び75→50mg/kg/日群の雌雄で好酸球の腸管壁浸潤が、雄1例で骨髓造血細胞の増加がみられたが、休薬による回復性が認められた。

26週間反復投与毒性試験において、60→50→40mg/kg/日群で雄2例及び雌1例の死亡がみられたが、死因を特定することができなかった。5mg/kg/日群以上の群で糞便異常（軟便、下痢及び粘液便）が、15mg/kg/日以上以上の群の雄でタール状便が、60→50→40mg/kg/日群で、血便、流涎及び嘔吐がみられ、雌で眼瞼下垂及び流涎が認められた。60mg/kg/日の投与により雄1例に一過性の自発運動の減少、運動失調、正向反射の消失及び横臥が認められた。50mg/kg/日以上以上の投与で軽度の自発運動の減少及び運動失調が散発的に認められたが、40mg/kg/日では神経・運動機能に関連した症状はみられなかった。剖検及び病理組織学的検査において、本薬投与に関連した変化はみられなかった。

52週間反復投与毒性試験において、40mg/kg/日群で雄1例及び雌2例の死亡がみられたが、死因を特定することはできなかった。5mg/kg/日群の雄及び15mg/kg/日以上以上の群の雌雄で軟便又は粘液便が、40mg/kg/日群では下痢、血便、流涎、及び嘔吐が観察された。40mg/kg/日群で体重減少若しくは体重増加の抑制が認められたが、休薬による回復性が確認された。病理組織学的検査では、15mg/kg/日群の雌及び40mg/kg/日群の雌雄で、好酸球浸潤を伴う大腸の炎症及び大腸粘膜固有層内の色素貪食マクロファージの増加が、雄で骨髓の骨髓細胞過形成が、同群の死亡動物では小腸の腺窩又は粘膜筋板の限局性壊死が観察された。休薬により、骨髓細胞過形成以外の変化の回復性が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス及びラットを用いた経口投与による小核試験、並びにマウスを用いた経口投与によるコメットアッセイにおいて、本薬の遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

### (4) がん原性試験

1) マウス（ICR系、雌雄各60例/群、0、100、250、500又は1000mg/kg/日）を用いた104週間反復経口投与によるがん原性試験を実施した。1000mg/kg/日（ヒト曝露量の199倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、250mg/kg/日（ヒト曝露量の56倍）以上の群の雄及び1000mg/kg/日の雌で血管肉腫の発生例数が増加した。100mg/kg/日群の雄（ヒト曝露量の21倍）及び500mg/kg/日群の雌（ヒト曝露量の79倍）では、腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。

乳腺腺癌に関しては、マウスを用いた13週間反復投与毒性試験において、750mg/kg/日以上以上の群で子宮重量及び卵巣重量の低下が、1500mg/kg/日群で子宮腺のサイズと数の減少がみられ、また、ビルダグリプチンを最長53週間投与したマウスの乳腺における遺伝子発現解析においてホルモン誘発性の変化が認められたことから、下垂体－生殖器系のホルモンバランスの乱れが原因と考えられた。これはヒトには外挿性のない変化であることが報告されている。

マウスにおける血管肉腫の発生頻度の増加は、同腫瘍の自然発生部位（肝臓、脾臓、子宮など）に限られていたことから、血管肉腫発生の促進には自

然発生性の素因が必要であることが示唆された。ヒトにおける血管肉腫の発生は極めて稀であり、自然発生性の素因はないものと考えられることから、血管肉腫の発生はマウス特異的な変化であり、ヒトにおける発現リスクは低いものと推察した（「Ⅷ-12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照）。

2) ラット (Wistar 系、雌雄各 50 例/群、0、25、150、450 又は 750mg/kg/日) を用いた 104 週間反復経口投与によるがん原性試験を実施した。ビルダグリプチン投与に関連した腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	
						親動物	F1動物
受胎能及び初期胚発生	ラット (Wistar)	経口	雄：交配前29日間及び剖検まで 雌：交配前2週間及び妊娠6日まで	0、25、250、900	雄25 雌25	900	900 (初期胚)
胚・胎児発生	ラット (Wistar)	経口	妊娠6～17日	0、75、225、750	雌24	750	750
	ウサギ (NZW)	経口	妊娠7～20日	0、15、50、150	雌20	150	50
出生前・出生後の発生、母動物の機能	ラット (Wistar)	経口	妊娠6日～分娩後20日	0、25、150、750	雌24	750	25

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットで本剤投与に関連した死亡は認められなかった。250mg/kg/日以上群の雌及び 900mg/kg/日群の雄で体重及び摂餌量の低下が認められた。剖検所見、発情周期、交配日数、交配又は受胎率、精巣又は精巣上体重量、精子数又は運動精子率に本薬投与に関連した影響は認められなかった。雌の生殖パラメータに初期胚発生に対する影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットでは 225mg/kg/日以上群の母動物で、体重の低下がみられた。ウサギでは 150mg/kg/日群で死亡を含む重度の母動物毒性が認められ、同群の胎児では胎児体重低下及び骨格変異の発現頻度の増加が認められた。ラット及びウサギにおいて、催奇形性は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

ラットにおいて 25mg/kg/日以上群の母動物で、妊娠中及び授乳中の体重及び摂餌量の低下がみられた。150mg/kg/日以上群の出生児で一過性の体重低下が認められた。F1 動物の出生後の生存率、性比、一般状態、身体的発達、性成熟、機能発達並びに生殖能に対する影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

該当資料なし

2) 抗原性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization test) において、皮膚感作性は認められなかった。ラットを用いた 4 週間反復経口投与による免疫毒性試験において、T 細胞依存性抗原に対する抗体産生能への影響は認められなかった。

### 3) その他の毒性

カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験において、5mg/kg/日以上の群で、四肢、耳、尾の皮膚病変（5mg/kg/日群では一過性の水疱、20mg/kg/日以上群では落屑、痂皮、尾のただれ、80mg/kg/日以上群では耳介の肥厚・裂傷）が認められた。

カニクイザルを用いた別の反復経口投与毒性試験において、皮膚の腫脹及び瀕死状態が観察された。この急性毒性徴候は、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ（LDH、CK、ALT、AST）の上昇、体温低下、血圧低下、頻脈、瀕死及び死亡を伴う場合もあり、個体間及び試験間のバラツキが認められた。一連の試験において、皮膚の腫脹は 20mg/kg から、瀕死・死亡例は 40mg/kg から認められた。一方、生存例における症状発現は一過性であり、投与期間中に消失した。

なお、サルでみられた上記の毒性所見は、他の動物種（マウス、ラット、イヌ、ウサギ）及びヒトでは報告されていない（「VIII-12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照）。

## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：エクア錠 50mg 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ビルダグリプチン 該当しない										
X-2. 有効期間	3年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	特になし										
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：シタグリプチンリン酸塩水和物、アログリプチン安息香酸塩リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチンなど										
X-7. 国際誕生年月日	2007年2月14日（メキシコ）										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年1月20日 承認番号：22200AMX00233000 薬価基準収載年月日：2010年4月16日 販売開始年月日：2010年4月16日										
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	効能又は効果の一部変更：2013年2月28日 「2型糖尿病」に変更（「食事療法、運動療法のみ、あるいは食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用し十分な効果が得られない場合に限る」が削除された）										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：2020年9月9日 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。										
X-11. 再審査期間	8年（2010年1月20日～2018年1月19日）										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。										
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th style="width: 15%;">個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th style="width: 30%;">HOT (13桁) 番号</th> <th style="width: 20%;">レセプト 電算処理 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エクア錠 50mg</td> <td>3969011F1020</td> <td>3969011F1020</td> <td>100錠 (PTP) : 1198072010101 420錠 (PTP) : 1198072010201 500錠 (PTP) : 1198072010102 500錠 (パ<sup>ラ</sup>) : 1198072010301 1000錠 (PTP) : 1198072010103</td> <td>621980701</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 コード	エクア錠 50mg	3969011F1020	3969011F1020	100錠 (PTP) : 1198072010101 420錠 (PTP) : 1198072010201 500錠 (PTP) : 1198072010102 500錠 (パ <sup>ラ</sup> ) : 1198072010301 1000錠 (PTP) : 1198072010103	621980701
販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 コード							
エクア錠 50mg	3969011F1020	3969011F1020	100錠 (PTP) : 1198072010101 420錠 (PTP) : 1198072010201 500錠 (PTP) : 1198072010102 500錠 (パ <sup>ラ</sup> ) : 1198072010301 1000錠 (PTP) : 1198072010103	621980701							
X-14. 保険給付上の注意	該当しない										

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- |  | 社内文献 No.   |
|--|------------|
| 1) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験(2010年1月20日承認、CTD2.7.6-2.1.1)  | [20100212] |
| 2) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験(2010年1月20日承認、CTD2.7.6-2.1.2)  | [20100248] |
| 3) Kikuchi M. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 83(2), 233-240, 2009 (PMID:19118913)           | [20090711] |
| 4) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 48(9), 582-595, 2010 (PMID:20860912)         | [20105312] |
| 5) Iwamoto Y. et al. : Diabetes Obes. Metab. 12(8), 700-708, 2010 (PMID:20590747)                | [20103353] |
| 6) Kikuchi M. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 89(3), 216-223, 2010 (PMID:20537746)           | [20103921] |
| 7) 菊池方利ほか：新薬と臨牀 59(2), 121-136, 2010   | [20100797] |
| 8) 菊池方利ほか：新薬と臨牀 59(2), 137-154, 2010   | [20100798] |
| 9) He H. et al. : Drug Metab. Dispos. 37(3), 536-544, 2009 (PMID:19074975)                       | [20092332] |
| 10) Ahren B. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 89(5), 2078-2084, 2004 (PMID:15126524)         | [20070391] |
| 11) He Y.-L. et al. : Clin. Pharmacokinet. 46(9), 787-802, 2007 (PMID:17713976)                  | [20092212] |
| 12) He Y.-L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 63(7), 677-686, 2007 (PMID:17486328)              | [20092203] |
| 13) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討(2010年1月20日承認、CTD2.7.6-2.3.3)   | [20100225] |
| 14) D'Alessio D. A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 94(1), 81-88, 2009 (PMID:18957505)      | [20092326] |
| 15) Balas B. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 92(4), 1249-1255, 2007 (PMID:17244786)         | [20091205] |
| 16) Azuma K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 93(2), 459-464, 2008 (PMID:18042650)           | [20092269] |
| 17) 社内資料：健康成人を対象とした食事による薬物動態への影響(2010年1月20日承認、CTD2.7.6-1.1.2)                                    | [20100514] |
| 18) He Y.-L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 65(3), 338-346, 2008 (PMID:17961192)               | [20092275] |
| 19) 社内資料：各種 DPP-4 に対する阻害作用(2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.1.1)  | [20100259] |
| 20) 社内資料：各種 DPP に対する阻害作用の検討 (1) (2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.2.2)                                  | [20100242] |
| 21) 社内資料：各種 DPP に対する阻害作用の検討 (2) (2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.2.2)                                  | [20100243] |
| 22) 社内資料：各種 DPP とビルダグリプチン複合体の解離半減期(2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.2.2)                                | [20100260] |
| 23) 社内資料：ビルダグリプチンの DPP-4 に対する阻害及び結合様式(2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.1.3)                             | [20100262] |
| 24) Duttaroy A. et al. : Eur. J. Pharmacol. 650(2-3), 703-707, 2011 (PMID:21070766)              | [20106966] |
| 25) 社内資料：ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの膵β細胞に対する作用の検討(2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.3.1.2)                          | [20100252] |
| 26) 社内資料：前糖尿病期及び2型糖尿病カニクイザルの HbA1c に対する検討(2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.2.4.2.4)                       | [20100247] |
| 27) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48(1), 85-95, 2008 (PMID:17986525)                     | [20080282] |
| 28) Ayalasomayajula S. P. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 23(12), 2913-2920, 2007 (PMID:17931461) | [20092260] |

- 29) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin 23(5), 1131-1138, [20092200]  
2007 (PMID:17519080)
- 30) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(8), 998-1004, [20092209]  
2007 (PMID:17660482)
- 31) Serra D. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 46(7), [20092292]  
349-364, 2008 (PMID:18793589)
- 32) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 25(5), 1265-1272, [20092904]  
2009 (PMID:19364302)
- 33) 社内資料：蛋白結合に関する検討 (*In vitro*) (2010年1 [20100216]  
月20日承認、CTD2.6.4-4.2)
- 34) 社内資料：血液-脳関門通過性の検討(2010年1月20日 [20100254]  
承認、CTD2.6.4-4.1)
- 35) 社内資料：胎児への移行性の検討(2010年1月20日承 [20100255]  
認、CTD2.6.4-4.3)
- 36) 社内資料：乳汁中への移行性の検討(2010年1月20日承 [20100256]  
認、CTD2.6.4-4.4)
- 37) 社内資料：組織への移行性の検討(2010年1月20日承 [20100257]  
認、CTD2.6.4-4.1)
- 38) 社内資料：CYP代謝に関する検討 (*In vitro*) (2010年1 [20100217]  
月20日承認、CTD2.6.4-7.2.2)
- 39) 社内資料：CYP阻害に関する検討 (*In vitro*) (2010年1 [20100218]  
月20日承認、CTD2.6.4-7.2.1)
- 40) 社内資料：CYP誘導に関する検討 (*In vitro*) (2010年1 [20100219]  
月20日承認、CTD2.6.4-7.2.3)
- 41) 社内資料：代謝物の活性の検討 [20100258]
- 42) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (1) (2010年 [20100221]  
1月20日承認、CTD2.6.4-7.1.1.4)
- 43) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (2) (2010年 [20100222]  
1月20日承認、CTD2.6.4-7.1.1.5)
- 44) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (3) (2010年 [20100223]  
1月20日承認、CTD2.6.4-7.1.1.1)
- 45) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (4) (2010年 [20100224]  
1月20日承認、CTD2.6.4-7.1.1.1)
- 46) Yamaguchi M. et al.: Int. J. Clin Pharmacol. Ther. [20133598]  
51(8),641-651,2013 (PMID:23782587)
- 47) 小田原雅人ほか：新薬と臨牀 61(12), 2593-2611, 2012 [20126689]
- 48) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin Pharmacol. Ther. 51(9),693- [20144392]  
703,2013 (PMID:23782585)
- 49) Kothny W. et al.: Diabetes Obes. Metab. 15(3),252- [20130466]  
257,2013 (PMID:23039321)
- 50) Kothny W. et al.: Diabetes Obes. Metab. 14(11),1032- [20125800]  
1039,2012 (PMID:22690943)
- 51) Hirose T, et al. : Diabetes Ther. 6(4), 559-571, 2015 [20190346]  
(PMID : 26620049)

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売 状況

本剤は 2024 年 8 月現在、世界 120 ヶ国以上で承認されている。  
なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

<b>4. 効能又は効果</b> <b>2 型糖尿病</b>
-----------------------------------

<b>6. 用法及び用量</b>
------------------

通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2024 年 8 月時点）

国名	EU
販売会社	Novartis
販売名	Galvus
剤形・規格	錠剤・50mg
承認年月	2007年9月
効能又は効果	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Vildagliptin is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adults with type 2 diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• as monotherapy in patients in whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance.</li> <li>• in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes, including insulin, when these do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).</li> </ul>
用法及び用量	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Adults</u></p> <p>When used as monotherapy, in combination with metformin, in combination with thiazolidinedione, in combination with metformin and a sulphonylurea, or in combination with insulin (with or without metformin), the recommended daily dose of vildagliptin is 100 mg, administered as one dose of 50 mg in the morning and one dose of 50 mg in the evening.</p> <p>When used in dual combination with a sulphonylurea, the recommended dose of vildagliptin is 50 mg once daily administered in the morning. In this patient population, vildagliptin 100 mg daily was no more effective than vildagliptin 50 mg once daily.</p> <p>When used in combination with a sulphonylurea, a lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.</p> <p>Doses higher than 100 mg are not recommended.</p> <p>If a dose of Galvus is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day.</p> <p>The safety and efficacy of vildagliptin as triple oral therapy in combination with metformin and a thiazolidinedione have not been established.</p>

Additional information on special populations

*Elderly (≥ 65 years)*

No dose adjustments are necessary in elderly patients (see also sections 5.1 and 5.2).

*Renal impairment*

No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment (creatinine clearance  $\geq$  50 ml/min). In patients with moderate or severe renal impairment or with end-stage renal disease (ESRD), the recommended dose of Galvus is 50 mg once daily (see also sections 4.4, 5.1 and 5.2).

*Hepatic impairment*

Galvus should not be used in patients with hepatic impairment, including patients with pre-treatment alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST)  $>$  3x the upper limit of normal (ULN) (see also sections 4.4 and 5.2).

*Paediatric population*

Galvus is not recommended for use in children and adolescents ( $<$  18 years). The safety and efficacy of Galvus in children and adolescents ( $<$  18 years) have not been established. No data are available (see also section 5.1).

Method of administration

Oral use

Galvus can be administered with or without a meal (see also section 5.2).

(2023年8月改訂)

X II-2. 海外における臨床  
支援情報

1) 妊婦における海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU 添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。  
動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
EU の添付文書 (2023 年 8 月改訂)	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u> There are no adequate data from the use of vildagliptin in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Due to lack of human data, Galvus should not be used during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether vildagliptin is excreted in human milk. Animal studies have shown excretion of vildagliptin in milk. Galvus should not be used during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u> No studies on the effect on human fertility have been conducted for Galvus (see section 5.3).</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2024年8月時点)

< 参考 > オーストラリアの分類： Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.  
Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EUの添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
EUの添付文書 (2023年8月改訂)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <u>Posology</u> <i><u>Additional information on special populations</u></i> <i>Paediatric population</i> Galvus is not recommended for use in children and adolescents (< 18 years). The safety and efficacy of Galvus in children and adolescents (< 18 years) have not been established. No data are available (see also section 5.1). <b>5.1 Pharmacodynamic properties</b> <u>Paediatric population</u> The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with vildagliptin in all subsets of the paediatric population with type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

## XIII. 備考

### XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床的判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること  
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### XIII-2. その他の関連資料

他剤との配合変化（物理化学的变化）  
個別に照会すること  
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

製造販売

**ノバルティス ファーマ株式会社**

東京都港区虎ノ門 1-23-1

販売

**住友ファーマ株式会社**

大阪府中央区道修町2-6-8